



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALTERAÇÕES NO CRESCIMENTO CRANIOFACIAL  
PERSPETIVA DE UM CASO CLÍNICO**

Trabalho submetido por  
**Abisag Palmira Panguela de Jorge Jamba**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Fevereiro de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALTERAÇÕES NO CRESCIMENTO CRANIOFACIAL  
PERSPETIVA DE UM CASO CLÍNICO**

Trabalho submetido por  
**Abisag Palmira Panguela de Jorge Jamba**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Hélder Nunes Costa**

e co-orientado por  
**Prof. Doutor Pedro Oliveira**

**Fevereiro de 2019**



## **Agradecimentos**

Começo por agradecer ao meu orientador, Sr. Prof. Doutor Hélder Costa, por ter aceite orientar-me neste trabalho. O meu sincero e profundo agradecimento por toda paciência que teve e por toda sua disponibilidade e acessibilidade.

Também agradeço ao meu co-orientador, Sr. Prof. Doutor Pedro Oliveira, que amavelmente aceitou co-orientar este trabalho. Mais uma vez, muito obrigada por todo apoio e por tudo o demais que me transmitiu ao longo destes anos.

Aos meus queridos pais, Srs. José Constantino Jamba e Ana Paula Jamba, e aos meus amados irmãos, tios, primos e sobrinhos, muito obrigada por me apoiarem e acreditarem em mim e por terem sido incansáveis todo este tempo.

Aos manos Luís Nunes e Betsabé Jamba Nunes, que não mediram esforços para que pudesse chegar até aqui, por todo apoio e toda dedicação, eterna gratidão.

Um obrigado especial aos incansáveis primos e amigos Frank Ernesto, Fabiana Gonçalves, Lídia João, Madalena Martins, Rita Nunes e Ntyoke Bento, por estarem sempre presentes.

Ao Sr. Dr. Ener Magalhães Silva e a toda equipa Neovita, obrigada por todo apoio.

E todos os demais que estiveram comigo ao longo destes anos, muito obrigada!



## Resumo

Os bebês humanos, ao nascer, geralmente apresentam uma relação esquelética de classe II. Posteriormente, à medida que o crescimento vai ocorrendo, a mandíbula vai gradualmente tomando um posicionamento mais anterior. A relação esquelética de classe I é alcançada, por norma, entre os quatro e os seis anos de idade.

Contudo, existem exceções. Uma dessas exceções é o caso clínico de uma paciente de um ano e cinco meses de idade, gêmea heterozigótica, prematura, de baixo peso à nascença, que apresenta um hemangioma da parótida esquerda, sem sintomatologia dolorosa, que regrediu sem tratamento antes de completar um ano de idade. Após a regressão desenvolveu uma má oclusão de classe III.

Por não ser comum, achámos o caso interessante para o nosso estudo e, com isso, pretendemos realizar uma pesquisa no sentido de tentarmos perceber o porquê deste desvio do padrão de crescimento e sua eventual relação com a patologia da parótida.

Os hemangiomas são tumores vasculares benignos que afetam predominantemente lactentes do sexo feminino, caucasianos, de baixo peso à nascença e prematuros. Apresentam predileção pela zona cervicofacial e na sua maioria são esporádicos, assintomáticos e não necessitam de qualquer intervenção. A menos que estejam localizados em zonas de alto risco e possam comprometer estruturas nobres. Raramente causam complicações e, quando acontece, a ulceração é a mais frequente. Quanto ao seu envolvimento com as estruturas ósseas, tentaremos perceber ao longo deste trabalho qual é o papel destas lesões e se realmente podem ou não envolver o esqueleto craniofacial, modificando o seu padrão de crescimento.

Palavras-chave: *Desenvolvimento craniofacial. Má oclusão. Hemangioma. Patologia vascular.*





## **Abstract**

The human newborns usually show a class II skeleton relation. Afterwards, as the growing phase develops, the jaw gradually positions itself at the back. A skeleton class I relation is usually reached in between four and six years of age. However, there are exceptions. One of those exceptions being the clinical case of a one year and five months patient, heterozygous twin, premature, low weight, showing a left parotid hemangioma, without pain symptoms, which has decreased before reaching one year of age. After the decrease, she has developed a class III malocclusion. Not being common, we found the case interesting for our study and, therefore, we intend to perform a research to understand the pattern deviation and its likely relation with the parotid pathology.

Hemangiomas are benign vacular tumors affecting predominantly female newborns, caucasian, low weight and premature. The phenomena is usually found on the cervicofacial area and in its majority they are sporadic, asymptomatic and do not require any intervention. Unless they are located in high-risk areas and are able to compromise noble structures. They rarely cause complexities and, whenever these happen, ulceration becomes more frequent. As regards to its involvement with bone structures, we will try to understand along our study the role of lesions and if they might involve the craniofacial skeleton, modifying its growing pattern along the way.

Key-words: *Craniofacial development. Malocclusion. Hemangioma. Vascular pathology.*



## ÍNDICE GERAL

### Agradecimentos

Resumo.....	1
Abstract.....	3
Índice Geral .....	5
Índice de Figuras.....	7
Índice de Tabelas.....	9
Lista de Siglas.....	11
1. Introdução .....	13
2. Desenvolvimento .....	15
2.1 Crescimento e Desenvolvimento Craniofacial .....	15
2.1.2 Calote Craniana e Base do Crânio .....	16
2.1.3 Maxila.....	17
2.1.4 Mandíbula.....	18
2.1.5 Fatores que Influenciam o Crescimento Craniofacial .....	20
2.1.6 Alterações do Crescimento Craniofacial .....	21
2.1.7 Crescimento Craniofacial e Oclusão .....	23
2.2 Classificação das Más Oclusões .....	24
2.2.1 Má Oclusão Classe I de Angle .....	24
2.2.2 Má Oclusão Classe II de Angle .....	25
2.3 Má Oclusão de Classe III de Angle .....	25
2.3.1 Etiologia da má oclusão classe III .....	26
2.3.2 Prevalência.....	27
2.3.3 Tipos de Má Oclusão de Classe III.....	28
2.4 Classificação do Prognatismo Mandibular .....	29
2.5 Características clínicas da má oclusão de classe III.....	31
2.6 Diagnóstico .....	33
2.6.1 Análise Cefalométrica .....	34
2.7 Estratégias de Tratamento.....	37
2.8 Tratamento da Mordida Cruzada Anterior.....	39
2.9 Modificação do Crescimento e o Tratamento Ortopédico.....	39
2.9.1 Aparelhos Funcionais .....	40
2.9.2 Mentoneira.....	40

2.9.3	Máscara Facial.....	41
2.9.4	Aparelhos de Ancoragem Óssea.....	42
2.10	Camuflagem Ortodôntica .....	43
3.	Malformações Vasculares.....	45
3.1	Neoplasias Vasculares .....	46
3.1.2	Hemangioma Infantil.....	47
3.1.3	Hemangiomas Congênitos.....	52
3.1.4	Diagnóstico .....	54
3.1.5	Complicações .....	56
3.1.6	Síndromes Associadas aos Hemangiomas Infantis .....	59
3.1.7	Abordagem Clínica dos Hemangiomas e seu Tratamento.....	61
3.1.8	Angioma Tufado.....	67
3.1.9	Hemangioendotelioma Kaposiforme .....	69
3.2	Malformações Vasculares.....	69
3.2.2	Malformações Capilares .....	70
3.2.3	Malformações Venosas.....	71
3.2.4	Malformações Linfáticas .....	73
3.2.6	Tratamento.....	74
4.	Tumores e Malformações Vasculares e o Esqueleto Craniofacial .....	76
5	Caso Clínico .....	81
5.1	Apresentação do Caso.....	81
5.2	Abordagem das Hipóteses .....	87
6.	Conclusão .....	89
7.	Bibliografia.....	91

## Índice de Figuras

- Figura 1** Crescimento da maxila
- Figura 2** Cresciemnto mandibular
- Figura 3** Má oclusão classe I. À esquerda normocclusão e a direita má oclusão classe I
- Figura 4** Má oclusão de classe II divisão 1 e 2
- Figura 5** Má oclusão de classe III
- Figura 6** Prognatismo mandibular simétrico
- Figura 7** Prognatismo mandibular assimétrico vista frontal à direita e lateral à esquerda
- Figura 8** Prognatismo mandibular com assimetria no plano vertical, vista frontal e lateral
- Figura 9** Pontos cefalométricos
- Figura 10** Análise de Wits
- Figura 11** Máscara Facial. A esquerda aparelho de expansão maxilar associado à máscara facial, vista oclusal e frontal. À direita, máscara facial com os respectivos elásticos usados na protacção maxilar
- Figura 12** Padrão clínico dos hemangiomas infantis
- Figura 13** Evolução clínica dos hemangiomas congênitos
- Figura 14** Distribuição em barba dos hemangiomas infantis
- Figura 15** Distribuição das malformações capilares
- Figura 16** Classificação das malformações linfáticas. Verde- lesões mistas; Azul- lesões microcíticas; vermelho-lesões macrocísticas
- Figura 17** Ecografia das partes moles do pescoço

**Figura 18** Ressonância magnética da cabeça e pescoço, plano frontal

**Figura 19** Fotos paciente com má oclusão classe III Hemangioma intraparotídeo do lado esquerdo. Vista frontal e perfil

## **Índice de Tabelas**

**Tabela 1**      Classificação do prognatismo mandibular

**Tabela 2**      Classificação dos tumores vasculares segundo I.S.S.V.A.

**Tabela 3**      Características clínicas dos hemangiomas e lesões vasculares





## **Lista de Siglas**

AT.	Angioma Tufado
HC.	Hemangioma congênito
HEK.	Hemangioendotelioma Kaposiforme
HI.	Hemangioma infantil
I.S.S.V.A.	Sociedade internacional do estudo das anomalias vasculares
MC.	Malformações capilares
ML.	Malformação Linfática
MV.	Malformação Venosa
MMP.	Mateloproteinases da matriz
RM.	Ressonância magnética
TAC.	Tomografia axila computadorizada
VEGF.	Factor de crescimento endotelial vascular



## 1. Introdução

Como é manifesto, o corpo humano está sujeito a diversas alterações desde o nascimento até à idade adulta. Por exemplo, no caso dos recém-nascidos, a sua cabeça tem uma dimensão de cerca de 30% em relação ao resto do corpo, enquanto que num adulto representa, apenas, 12% da dimensão do corpo. O mesmo se constata quando se compara o tamanho da face e do crânio de um recém-nascido com a de um adulto. À nascença a face é muito menor que o crânio, verificando-se posteriormente um aumento em termos de proporção dos maxilares e restantes ossos da face em relação às estruturas que formam o crânio (Proffit, 2013).

Para delimitação do tema do nosso trabalho, e olhando para o caso referido no resumo acima, haverá que frisar que trataremos dos hemangiomas infantis (HIs) enquanto neoplasias vasculares benignas mais comuns em lactentes, registando-se uma prevalência rondando 10%. Estes hemangiomas são caracterizados pela formação de vasos sanguíneos com arquitetura incompleta, sendo envolvidos por células endoteliais hiperplásicas. Os hemangiomas podem ou não estar presentes no nascimento, aparecendo mais frequentemente no segundo mês de vida, seguindo um padrão característico de proliferação frequentemente seguido por involução espontânea (Dong *et al.*, 2017; Sadick *et al.*, 2017).

Podemos ainda dizer que o termo hemangioma é comumente usado para descrever anomalias vasculares que na verdade incluem um conjunto de lesões distintas dos vasos congénitas ou adquiridas. Normalmente, cerca de 60% dos casos diagnosticados estão localizados na cabeça e no pescoço e podem causar vários distúrbios locais e nos órgãos envolventes, dependendo da morfologia e propriedades biológicas de cada lesão. Os pacientes com essa patologia podem apresentar desde uma simples mancha cutânea a ulcerações, complicações hemorrágicas, restrição auditiva, dificuldades na deglutição e na fala, anomalias dentomaxilares, dificuldades respiratórias e comprometimento da visão. Como em todas as doenças, o diagnóstico precoce permite um acompanhamento e tratamento adequados.

Com este contexto, estruturámos o nosso trabalho dentro das seguintes linhas orientadoras: oferecimento de uma introdução onde procuramos definir e delimitar o

tema, realçando-se mais uma vez o facto de o trabalho ser baseado no caso de uma paciente na qual acompanhámos o aparecimento do hemangioma desde os dois meses de vida até à data deste estudo. De seguida, o estudo é dividido em duas partes: numa primeira parte falaremos do desenvolvimento e crescimento craniofacial e suas alterações e, noutra, faremos uma revisão sobre as malformações e as neoplasias vasculares que afetam a região da cabeça e pescoço. A final, ofereceremos a conclusão, na qual tentaremos dar o nosso ponto de vista, apontando algumas causas e soluções para o tratamento.

Para contextualização e fundamentação desta monografia recorreremos a diversos métodos de pesquisa, designadamente a consulta do acervo bibliográfico disponível na biblioteca do Instituto Universitário Egas Moniz e base de dados de origem digital, tais como os das plataformas PubMed e B-on. Concentrámos o nosso estudo essencialmente em artigos científicos publicados nos últimos dez anos e em teses publicadas no mesmo período de tempo, nas línguas inglesa, castelhana e portuguesa.

## **2. Desenvolvimento**

### **2.1 Crescimento e Desenvolvimento Craniofacial**

O crescimento ósseo do esqueleto craniofacial é um processo gradual e lento. Sabe-se que as estruturas ósseas que o constituem podem desenvolver-se em diferentes níveis e sob a influência de fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, sendo a importância de cada um deles variável dependendo da característica em questão.

É do nosso conhecimento que o esqueleto craniofacial delimita espaços ocupados por tecidos relacionados com funções vitais, como a respiração, a visão, a fonação e a mastigação. Este facto aumenta a necessidade de um conhecimento aprofundado do crescimento e do desenvolvimento craniofacial por parte dos médicos dentistas, particularmente aqueles que se dedicam à área da ortodontia e da área maxilofacial. Tanto é assim que é necessário que se compreenda todo o complexo processo de maturação óssea e das estruturas adjacentes, bem como os fatores etiológicos inerentes ao mesmo, tendo em vista o diagnóstico e o tratamento adequados com respeito às necessidades de cada paciente (Machado *et al.*, 2007; Cunha, 2017).

Para compreender o crescimento e o desenvolvimento craniofacial, bem como as alterações que resultam de desvios do padrão dos mesmos, é necessário que estes dois conceitos (que estão estreitamente relacionados) sejam bem diferenciados de forma a que se perceba todo este vasto processo de desenvolvimento do esqueleto ósseo e dos tecidos adjacentes.

Enquanto o crescimento do organismo é essencialmente caracterizado pelas progressivas modificações, tanto da forma como das proporções internas e externas (que em diferentes velocidades atuam em várias partes e direções), o mesmo é variável entre indivíduos diferentes e dentro do mesmo indivíduo. Por outro lado, o desenvolvimento diz respeito às mudanças estruturais e fisiológicas dos tecidos, ao aumento da especialização e, conseqüentemente, ao aumento da complexidade (Vellini-Ferreira, 2008b; Giacon, 2012).

Segundo Proffit (2013), ao nível celular existem apenas três possibilidades de crescimento: hipertrofia (isto é, o aumento do tamanho das células individuais), a hiperplasia (o aumento do número de células) e a secreção de material extracelular, contribuindo estas possibilidades para o aumento do tamanho das células. Independentemente do tamanho ou do número das células, este fenómeno (secreção de material extracelular) é particularmente importante para o crescimento ósseo, em cujo processo este material extracelular é posteriormente mineralizado.

Para a compreensão do crescimento de qualquer área do corpo haverá que determinar as áreas de crescimento, o tipo de crescimento e os fatores que determinam o mesmo. O crescimento craniofacial é um processo ordenado e complexo, o que torna difícil estudar de forma isolada as diferentes estruturas que o constituem sem ter em conta a influência que cada uma delas exerce para o normal funcionamento de todo processo. O complexo craniofacial é frequentemente dividido em quatro áreas com diferentes tipos de crescimento, nomeadamente a calote craniana, a base do crânio, o complexo nasomaxilar e a mandíbula (Vellini-Ferreira, 2008; Proffit, 2013; Giacon, 2012).

De seguida faremos uma breve descrição sobre as caraterísticas destas estruturas ósseas, abordando o seu tipo de crescimento e a influência que exercem umas sobre as outras, bem como a sua influência no desenvolvimento do esqueleto craniofacial e da oclusão.

### **2.1.2 Calote Craniana e Base do Crânio**

A calote craniana é constituída por ossos planos e tem uma formação essencialmente intramembranosa, sendo o seu principal mecanismo de crescimento a aposição de osso nas suturas. Para além deste processo, verifica-se também a reabsorção na superfície interna e a aposição na superfície externa, o que leva a uma remodelação da calote craniana durante todo crescimento (Giacon, 2012; Proffit, 2013).

A base do crânio, ao contrário do que se verifica na calote craniana, tem um crescimento endocondral a partir das sincondroses que a constituem, nomeadamente: esfeno-ocipital, inter-esfenoidal e esfeno-etmoidal. Ou seja, o osso forma-se a partir do tecido cartilaginoso, processo esse que se verifica nas zonas de maior compressão como as que estão associadas as articulações e aos ossos da linha média (Amaral *et al.*, 2016). Após o

nascimento, as sincondroses são substituídas por tecido ósseo e desaparecem. As articulações tornam-se imóveis, o que contribui para que a base do crânio (que é, como se sabe, formada por vários ossos) pareça apenas um osso (André, 2014).

Apesar de a base do crânio ser uma estrutura da linha média, tem também um crescimento lateral, o que influencia os ossos vizinhos. A sincondrose esfeno-etmoidal (limite anterior) cresce até aos sete anos de idade e está intimamente relacionada com o complexo nasomaxilar. Relativamente ao seu crescimento no limite posterior (sincondrose esfeno-occipital), a mesma tem um encerramento tardio e prolonga-se para além dos vinte anos de idade, influenciando o crescimento da região faríngea e o crescimento em largura do ramo ascendente da mandíbula.

De modo que um desenvolvimento reduzido ou alterado da base craniana anterior pode levar ao aparecimento de hipoplasias ou à falta de desenvolvimento do complexo nasomaxilar, enquanto que uma redução no desenvolvimento posterior associa-se a ramos mandibulares estreitos, isto é, a um crescimento predominantemente vertical (Boj *et al.*, 2011; Proffit, 2013).

### **2.1.3 Maxila**

No período pós-natal, o crescimento da maxila segue essencialmente o modelo membranoso, em que a formação de osso dá-se por aposição a partir das suturas que articulam a maxila com a base do crânio, nomeadamente a fronto-maxilar, a zigomático-maxilar, a zigomático-temporal e a ptérigo-palatina. Sendo que as duas últimas contribuem mais para o deslocamento ântero-inferior da maxila do que propriamente para o seu crescimento (Boj *et al.*, 2011).

A maxila cresce em todas direções do espaço, com um trajeto predominante para cima e para trás, deparando-se com a base do crânio, o que provoca um deslocamento contrário para frente e para baixo. Isto é, a modificação total no crescimento é resultado de uma remodelação superficial e translação superficial do complexo nasomaxilar, com deslocamento antero-inferior em relação a base do crânio.

Todo este processo, ocorre de forma espontânea devido à existência de áreas específicas de aposição, como a tuberosidade (considerada a maior área de crescimento), o processo alveolar (directamente ligado à erupção dentária), as suturas (frontomaxilar, pterigopalatina, zigomatomaxilar), o palato e a espinha nasal. Notam-se ainda as áreas de reabsorção, como o seio maxilar, o assoalho das fossas nasais e da órbita e o processo zigomático da maxila (Figura 1) (Vellini-Ferreira, 2008; André, 2014).

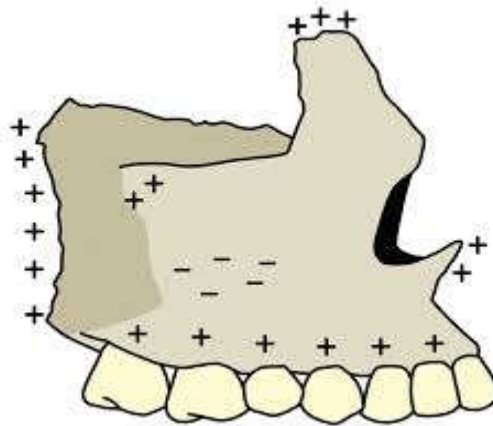


Figura 1 - Crescimento da maxila. Zonas de aposição representadas pelo sinal "+" e as de reabsorção pelo sinal "-" (adaptado de <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images>).

#### **2.1.4 Mandíbula**

Ao contrário do que se verifica noutros ossos, o crescimento da mandíbula segue simultaneamente o modelo endocondral (côndilo da mandíbula) e o membranoso (corpo e ramo ascendente) (figura 2). Na região do côndilo, na apófise coronóide, forma-se uma cartilagem que é ossificada e contribui de forma significativa para o crescimento do mesmo osso. As restantes áreas têm um crescimento por remodelação (Mizoguchi *et al.*; 2013; André, 2014).

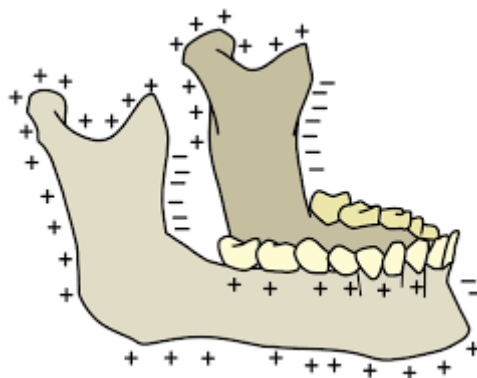


Figura 2 - Crescimento mandibular (adaptado de <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images>)



O côndilo mandibular é considerado o principal centro de crescimento da mandíbula devido à existência da cartilagem articular, que tem grande influência na morfogênese do esqueleto maxilofacial e da articulação temporomandibular, tendo em conta que, ao contrário do que se verifica noutros ossos, como os ossos longos (que são constituídos por duas cartilagens separadas espacialmente durante a fase de crescimento), cada uma com funções distintas.

A cartilagem articular funciona como um amortecedor das forças mecânicas e a placa de crescimento funciona como local de crescimento. Na mandíbula, a cartilagem desempenha papéis tanto na função articular como na do crescimento. A cartilagem condilar, designada como cartilagem secundária, difere de outras cartilagens primárias em vários aspectos que vão desde a sua organização histológica, os modos de proliferação, a diferenciação, a calcificação e a resposta a fatores ambientais (como, por exemplo, o stress biomecânico, as hormonas e os fatores de crescimento). Do ponto de vista histológico, esta cartilagem é constituída por diferentes tipos celulares dispostos em várias camadas, nomeadamente a camada fibrosa, a proliferativa, os condrócitos e a camada hipertrófica (Giacon, 2012; Mizoguchi *et al.*, 2013).

De uma forma mais resumida podemos dizer que o crescimento do côndilo mandibular resulta essencialmente de três fenômenos: Proliferação de células progenitoras, a produção de matriz cartilaginosa e o do aumento de tamanho (hipertrofia) dos condrócitos. Entre estes, a hipertrofia dos condrócitos contribui mais para o crescimento condilar.

À semelhança de outras estruturas ósseas que seguem este modelo de crescimento, na mandíbula também existem áreas de aposição (o côndilo, o bordo posterior do ramo ascendente, o processo alveolar, o bordo inferior do corpo, a chanfradura sigmoide, o processo coronoide e o mento) e áreas de reabsorção (o bordo anterior do ramo ascendente e a região supramentoniana) (Figura 2). Todo este processo de remodelação provoca movimentos deslizamento e deslocamento que contribuem para o posicionamento final da mandíbula (Vellini-Ferreira, 2008).

### **2.1.5 Fatores que Influenciam o Crescimento Craniofacial**

Segundo Moss (1960), os "ossos não devem ser considerados como as entidades nomeadas da osteologia clássica (por exemplo, uma mandíbula ou uma maxila), mas sim como uma série de segmentos, relacionados a funções específicas e respostas, durante seu crescimento, para demandas funcionais específicas". O mesmo autor sugere ainda que "o crescimento craniofacial pode ser concebido como uma série de processos homeostaticamente controlados nos quais o sistema nervoso regula os tecidos periféricos" (Kyrkanides, Moore, Miller & Tallents, 2011; Altava & Gutman, 2014).

Partindo desta percepção, podemos considerar a região craniofacial como um sistema não linear que, apesar de ser fortemente influenciado por fatores genéticos, também tem envolvidos no seu desenvolvimento diversos fatores locais, tais como a força muscular, a nutrição, as hormonas e o meio ambiente. O equilíbrio interativo destes factores permite que as estruturas que constituem o complexo craniofacial cresçam e moldem-se espacialmente, determinando a quantidade e a qualidade de crescimento (Litas, 2015).

Os fatores genéticos predominam inquestionavelmente durante a morfogênese craniofacial na fase embrionária, constatando-se que existe um padrão genético que conduz o crescimento de forma a alcançar harmoniosamente as medidas normais (Vellini-Ferreira, 2008). Vários genes estão envolvidos na regulação da morfogênese craniofacial, sendo que os mesmos podem ser ativados e desativados em momentos críticos durante o desenvolvimento. Acredita-se que os produtos genéticos, por si só, não determinam o crescimento, mas, ao exercerem a sua ação, afetam a capacidade de resposta das células a estímulos intrínsecos e extrínsecos (Hartsfield, Morford, Otero, & Carlson, 2015; Altava & Gutman, 2014).

Outro factor importante no desenvolvimento ósseo consiste nas hormonas, visto que algumas têm a capacidade de modificar direta ou indiretamente o crescimento e a maturação óssea. Na infância as hormonas determinam o crescimento ósseo longitudinal, a maturação esquelética e a aquisição de massa óssea. Já na idade adulta contribuem para maturação óssea. É o caso das hormonas tiroideias e a hormona do crescimento, que são importantes reguladoras da homeostase óssea (Gogakos, Bassett, & Williams, 2010; Litas, 2015).

Ao longo da vida, a hormona do crescimento desempenha um papel importante na regulação do crescimento e no metabolismo através da sua ligação ao receptor transmembranar. Essa hormona afeta especialmente os locais de crescimento com uma ossificação endocondral, tais como a cartilagem condilar e a base do crânio. Ela exerce ainda um efeito regulador sobre a odontogênese e a remodelação óssea, fazendo sentir os seus efeitos anabólicos nos ossos trabecular e cortical. As hormonas sexuais também influenciam o crescimento durante a adolescência, na qual se verifica o seu pico de produção, que coincide com o aumento da velocidade de crescimento (Litsas, 2015).

### **2.1.6 Alterações do Crescimento Craniofacial**

Como vimos, o crescimento e o desenvolvimento craniofaciais dependem da interação equilibrada entre os vários fatores envolvidos, de modo que sejam alcançadas proporções normais de forma harmoniosa. Contudo, muitas vezes verificam-se alterações que levam a um desequilíbrio nas interações entre os vários fatores envolvidos, levando assim ao aparecimento daquilo que chamamos deformidades craniofaciais, que são caracterizadas por alterações transversais, verticais e sagitais da face. Estas alterações podem ter na sua base a hereditariedade, as anomalias congénitas, o meio ambiente e fatores locais, como os hábitos parafuncionais (Almeida *et al.*, 2010; Hartsfield, Morford, & Otero, 2012).

A hereditariedade e as anomalias congénitas são fatores que influenciam de forma significativa o aparecimento de deformidades craniofaciais, uma vez que atuam numa fase precoce do desenvolvimento durante o período embrionário. A hereditariedade está fortemente associada a características específicas, tais como a forma e largura da face, o tamanho, a posição e o número dos dentes, bem como a raça. É importante destacar o papel da hereditariedade em gêmeos, notando-se que vários estudos demonstram que os monozigotos, por norma, são concordantes na sua má oclusão, porque partilham o mesmo o DNA. As diferenças que se verificam devem-se a fatores ambientais e não genéticos. O mesmo não se verifica nos dizigotos, já que só partilham em parte o mesmo DNA (Almeida, *et al.*, 2010; Zere *et al.*, 2018).

Quanto às anomalias congénitas, as mesmas destacam-se como craniossinostoses, fissuras palatinas e labiais, displasia ectodérmica, microssomia hemifacial, displasia

cleidocraniana, amelogênese e dentinogênese imperfeitas e prognatismo mandibular. Todas estas anomalias têm na sua base fatores genéticos que podem ou não ser modificados por fatores ambientais (Cruz & Oliveira, 2007).

Constitui uma tarefa difícil identificar com exatidão os fatores que levam ao aparecimento de más oclusões porque, como vimos, por norma resultam da interação de vários processos que têm a capacidade de modificar a quantidade de crescimento e a direção do mesmo, podendo condicionar alterações na posição das estruturas ósseas, das estruturas adjacentes e, conseqüentemente, da função e da estética.

### **2.1.7 Crescimento Craniofacial e Oclusão**

No início da formação do complexo ósseo craniofacial, a mandíbula ocupa uma posição retruída em relação à maxila e à base do crânio, existindo uma tendência intrínseca para uma oclusão de classe II. Com o crescimento e desenvolvimento, a mandíbula adapta-se funcionalmente e progressivamente, vai-se posicionando mais anteriormente e desenvolve outros tipos de oclusão (Akimoto, Kubota, & Sato, 2009).

A adaptação mandibular não está simplesmente relacionada com o seu crescimento e remodelação na articulação temporomandibular. É igualmente influenciada por outros componentes do sistema neuromuscular, tais como o osso temporal (através da sua ação na cavidade glenoide) e os músculos (como o masséter e o ptérigoideu lateral) que estão relacionados com alterações na posição da mandíbula, afetando a rotação do osso esfenoide e consequentemente a posição da maxila, que passa a assumir uma posição mais verticalizada através do vómer. Todo o complexo neuromuscular influencia a adaptação e o encerramento mandibular de modo a manter a função oclusal (Akimoto, Kubota, & Sato, 2009; Meireles, 2013).

A mandíbula é o único osso do esqueleto craniofacial com capacidade de realizar movimentos amplos e voluntários. Este movimento adaptativo deve-se essencialmente à pressão exercida pelo plano oclusal e à força neuromuscular, bem como ao sistema endócrino. E isto porque o movimento mandibular no plano oclusal é dependente da ação de todo sistema neuromuscular, do qual fazem parte o sistema nervoso central e os músculos da mímica e mastigatórios.

Isto é, há uma adaptação da mandíbula às estruturas dentárias superiores e à própria maxila, funcionando a arcada superior como uma referência em constante mudança. Esta teoria foi defendida e explicada pelo modelo cibernético de Petrovic (1975), segundo o qual a função oclusal orientada pelo sistema nervoso é um fator importante no crescimento mandibular (Meireles, 2013; Antão, 2014).

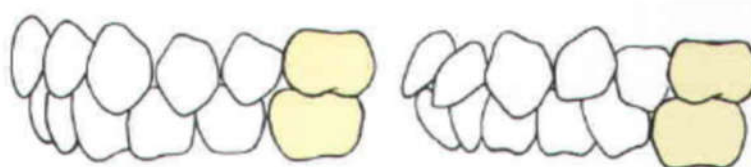
## **2.2 Classificação das Más Oclusões**

Em 1899 Edward Hartley Angle classificou as más oclusões nas classes I, II e III com base na relação permanente dos primeiros molares e no alinhamento dentário (ou na falta dele) com referência à linha de oclusão. A classificação das más oclusões de Angle constituiu um passo importante no desenvolvimento da ortodontia porque, para além subdividir os diferentes tipos de má oclusão, simplificou e clarificou o conceito de normocclusão, que se verifica quando a cúspide mesio-vestibular do primeiro molar superior oclui no sulco vestibular do primeiro molar inferior, com dentes devidamente alinhados na arcada. A classificação de Angle foi gradualmente modificada sendo incluídas informações adicionais, como as respeitantes à relação mandibular e ao padrão de crescimento (Zere *et al.*, 2018).

A classificação anterior é usada geralmente na dentição permanente. Na dentição decídua, a oclusão pode ser avaliada através de uma linha que passa pelas faces distais dos segundos molares. Quando o crescimento e o desenvolvimento encontram-se dentro dos parâmetros normais, esta linha encontra-se verticalizada. Ou seja, verifica-se um plano recto. No entanto, podem haver desvios desta linha para mesial ou distal, o que indica uma predisposição para má oclusão de classe III e II, respectivamente (Antão, 2014).

### **2.2.1 Má Oclusão Classe I de Angle**

A relação molar encontra-se normal nestes tipos de má oclusão, mas não há um alinhamento correto dos dentes na arcada devido a má posição dentária, do que são exemplo as rotações, os apinhamentos, os diastemas sobre-mordidas e outras causas que alteram a posição normal dos dentes na arcada (Figura 3) (Proffit, 2013).



*Figura 3 - À esquerda: normocclusão; à direita: má oclusão de classe I (adaptado de Proffit, 2013).*

### 2.2.2 Má Oclusão Classe II de Angle

O primeiro molar inferior encontra-se distalizado em relação ao seu oponente. É uma deformidade dentofacial caracterizada por um crescimento deficiente da mandíbula, o prognatismo maxilar ou combinação de ambas situações, sendo a maioria dos casos causados por retrusão mandibular, que por sua vez contribui para um perfil convexo dos indivíduos que apresentam este tipo de má oclusão. Esta má oclusão é ainda distinguida entre divisão 1 e divisão 2, dependendo da posição vestibularizada ou retroinclinada dos incisivos superiores, respectivamente (Figura 4) (Uribe *et al.*, 2015; Ciavarella *et al.*, 2017).

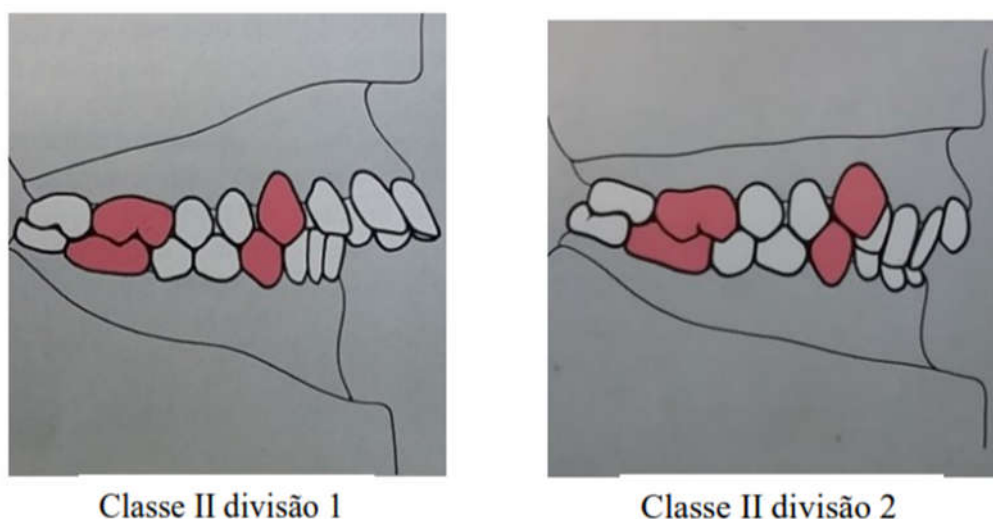
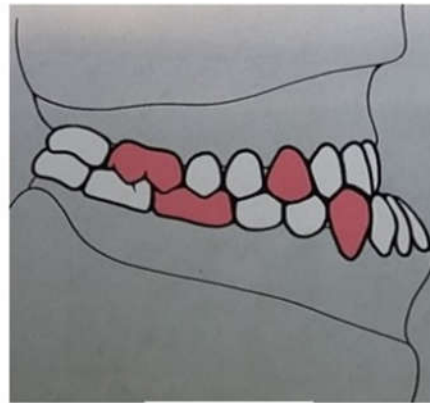


Figura 4 - Má oclusão de classe II, com divisão 1 e 2 (adaptado de Mendes, 2016).

### 2.3 Má Oclusão de Classe III de Angle

Esta deformidade dentofacial caracteriza-se pelo posicionamento anterior da mandíbula em relação à maxila e a base do crânio, pelo subdesenvolvimento da maxila ou pela combinação de ambas. Podem estar associados à mesma alguns defeitos verticais e transversais (Figura 5) (Li, Cai, Chen, & Chen, 2017).



**Classe III**

*Figura 5 - Má oclusão de classe III (adaptado de Mendes, 2016).*

### **2.3.1 Etiologia da má oclusão classe III**

A má oclusão de classe III é uma discrepância que tem etiologia multifatorial, estando envolvidos na mesma fatores genéticos e ambientais. A sua expressão varia, verificando-se através de ligeiras alterações no posicionamento anterior da mandíbula (ou uma projeção anterior do mento que dá origem a um perfil côncavo) ou mesmo através de problemas esqueléticos verdadeiros com graves discrepâncias maxilomandibulares, o que torna o seu diagnóstico e o seu tratamento bastante desafiadores (Chaturvedia, Kamathb, & Prasadc, 2011).

Entre os vários fatores envolvidos na etiologia da má oclusão de classe III encontra-se, especificamente quanto à má oclusão de classe III esquelética, a influência da hereditariedade, a qual tem sido sugerida em variados estudos de grupos familiares devido à sua forte influência nas dimensões craniofaciais esqueléticas. Vários estudos realizados nestes grupos familiares relataram uma frequência do fenómeno em cerca de 31% dos filhos de pais afetados, 18% dos filhos de mães afetadas e de 40% se ambos os progenitores forem afetados. Em estudos realizados em gémeos verificou-se uma concordância seis vezes mais alta nos casos de gémeos monozigóticos (Chaturvedia, Kamathb, & Prasadc, 2011; cole *et al.*, 2017).

Apesar de as semelhanças faciais familiares sublinharem uma forte componente genética, o padrão de transmissão da má oclusão de classe III permanece em controvérsia. Segundo



alguns autores, a transmissão é de natureza autossômica recessiva e, de acordo com outros, é de natureza autossômica dominante com penetrância completa ou incompleta. Alguns autores apoiam ainda a tese da transmissão poligênica (Zere *et al.*, 2018).

Os fatores ambientais que influenciam a má oclusão de classe III incluem os hábitos parafuncionais, a alteração da via aérea faríngea (ou seja, as amígdalas hipertrofiadas, a macroglossia ou os adenoides), bem como a respiração oral crônica, que leva a um posicionamento inferior da língua. Consequentemente, incluem também uma alteração funcional da mandíbula e da maxila, uma vez que a ausência do estímulo da língua afeta o desenvolvimento transversal e sagital da maxila, os distúrbios endócrinos, os defeitos anatómicos congênitos, as alterações da postura, o trauma e a disfunção muscular. Todos estes fatores isolados ou combinados entre si, adicionando-se aos fatores genéticos, desempenham um papel definitivo na etiologia desta má oclusão (Ngana & Won, 2015; Zere *et al.*, 2018).

### **2.3.2 Prevalência**

A literatura mostra que a prevalência da má oclusão de classe III varia muito entre regiões, raças e grupos étnicos. Estudos recentes mostraram que a prevalência global é de 27%, sendo maior nos asiáticos, que varia entre 0% a 17%, e menor nos indianos, com uma prevalência de 1,19% (He *et al.*, 2015; Zere *et al.*, 2018).

Uma recente revisão sistemática sobre a prevalência da má oclusão do tipo III relatou que pessoas naturais de países do sudeste asiático, os chineses e os malaio revelaram prevalências de 15,80%, 15,69% e 16,59%, respectivamente. Para os japoneses a prevalência foi de cerca de 14%, para os coreanos de 9% a 19% e para os taiwaneses de 1,65%. A prevalência variou entre 0% e -4,76% para as crianças indianas entre os 5 e os 15 anos. Além disso, do ponto de vista global, os indianos tinham a menor prevalência (de 1,19%) entre todos os outros grupos raciais. Uma prevalência de 10,18% foi relatada para as populações do médio oriente e, entre elas, para os israelitas foi de 1,3%, para os iranianos cerca de 15,2%, para os turcos de 10,30% a 11,5% e para os egípcios uma taxa de 4% a 11,38%. Nos países africanos a taxa de prevalência foi de 4,59%, variando entre o Quênia, Tanzânia e Nigéria (entre 1% e 16,8%) (Hardy, Cubas, & Orellana, 2012; He *et al.*, 2015; Zere *et al.*, 2018).

### **2.3.3 Tipos de Má Oclusão de Classe III**

A má oclusão de classe III representa um desequilíbrio esquelético facial tridimensional complexo entre o crescimento maxilar e mandibular, com graus variados de compensações dentoalveolares e dos tecidos moles que podem ser expressas de várias formas.

Assim, podemos ter:

- ***Mordida cruzada anterior***

Não é considerada de verdadeira natureza de classe III. É caracterizada por retroinclinação dos incisivos superiores relativamente aos inferiores, mantendo a relação molar de classe I (Hardy, Cubas, & Orellana, 2012).

- ***Má oclusão de classe III dentária ou de pseudoclasse III***

Este tipo de má oclusão é caracterizado por discrepâncias dentárias sem qualquer influência da componente esquelética. É caracterizada pelo deslocamento anterior funcional da mandíbula como consequência de uma interferência oclusal que obriga ao desvio do padrão normal de encerramento mandibular. Como consequência do reposicionamento mandibular, o primeiro molar inferior assume uma posição mesial em relação ao primeiro molar superior, passando a relação molar a ser de classe III ou má oclusão funcional de classe III (Hardy, Cubas, & Orellana, 2012).

- ***Má oclusão de classe III esquelética ou verdadeira***

Esta oclusão é caracterizada pela presença de displasia esquelética com hiperplasia mandibular ou hipoplasia maxilar, por vezes associada a uma base anterior do crânio curta. Quanto à relação molar, o primeiro molar inferior encontra-se a mesial do primeiro molar superior. As más oclusões de classe III esquelética podem ser resultado de vários fatores:

1. Mandíbula prognática e/ou macrognática com maxila normal tanto em posição quanto em tamanho;
2. Maxila retrognática e/ou micrognática com mandíbula normal, tanto em posição quanto em tamanho;
3. Combinação de maxila retrognática e/ou micrognática com mandíbula prognática e/ou macrognática;
4. Relação mandibular esquelética normal com *overjet* reverso na presença de discrepância na relação cêntrica (CR) - oclusão cêntrica (CO), também conhecida como “pseudo” classe III (Zere *et al.*, 2018; Ahmed, Xiaoqian, & Taub, 2016).

Quando tratamos da classe III haverá a considerar que a sua principal característica é o prognatismo mandibular, que pode ou não estar acompanhado de prognatismo ou retrusão maxilar, o que irá determinar o perfil facial individual, que nos casos de classe III é geralmente côncavo. Desta forma, é imprescindível, tanto no diagnóstico, como no tratamento, determinar se a discrepância se deve a componente maxilar ou mandibular ou a uma combinação de ambas.

## 2.4 Classificação do Prognatismo Mandibular

Cho & Nguyen (2008) classificaram o prognatismo mandibular (PM) em seis categorias, descrevendo as variações e discrepâncias que o mesmo apresenta tridimensionalmente, ou seja, nos planos sagital, horizontal e coronal, assim como a posição relativa da maxila (confira a tabela 1) (figuras 6-8). Esta classificação foi feita com o intuito de melhorar a visualização por parte dos clínicos quanto ao padrão esquelético subjacente a esta discrepância, bem como para diagnosticar e traçar um plano ortodôntico ou cirúrgico apropriados.

Conforme segue:

**PM1** Prognatismo mandibular simétrico

**PM2** Assimetria no plano horizontal

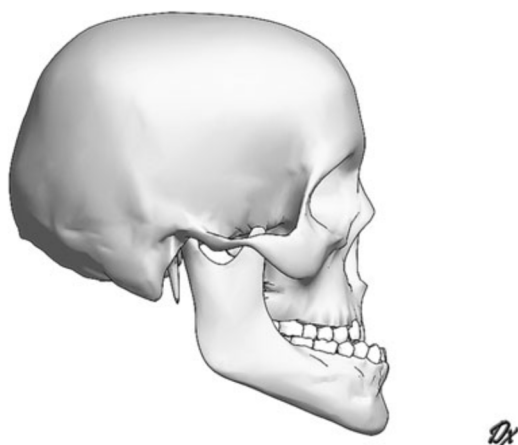
**PM3** Assimetria no plano Vertical

**PM4** Deficiência sagital maxilar com prognatismo mandibular simétrico

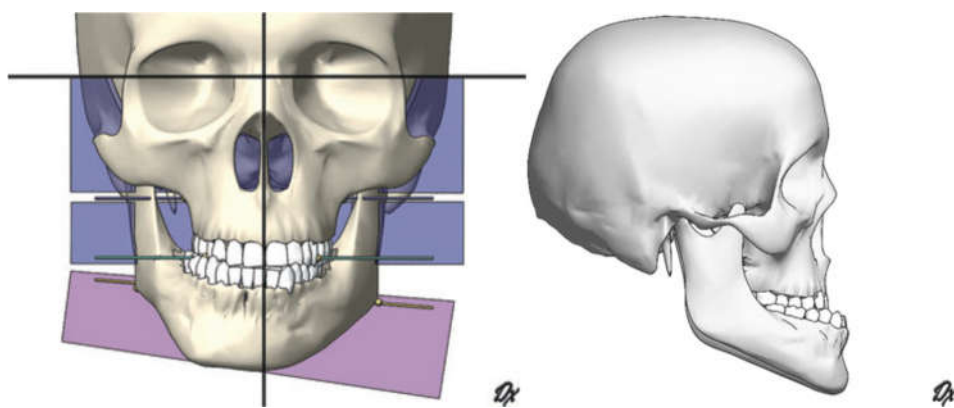
**PM5** Excesso vertical maxilar com prognatismo mandibular simétrico

**PM6** Combinação de dois ou mais parâmetros

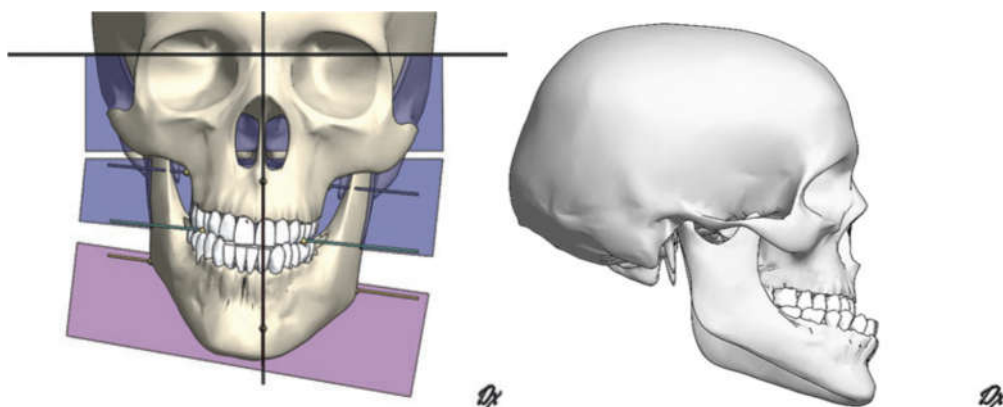
*Tabela 1 - Classificação do prognatismo mandibular (adaptado de Cho & Nguyen, 2008).*



*Figura 6 - Prognatismo mandibular simétrico (adaptado de Cho & Nguyen, 2008).*



*Figura 7 - Prognatismo mandibular assimétrico vista frontal e lateral (adaptado de Cho & Nguyen, 2008).*



*Figura 8 - PM3 vista frontal e lateral (adaptado de Cho & Nguyen, 2008).*

## 2.5 Características clínicas da má oclusão de classe III

Os pacientes com este tipo de má oclusão apresentam problemas relacionados com a estética e a função. Clinicamente observa-se um perfil côncavo, com mordida cruzada anterior, algumas vezes acompanhada de incompetência labial.

É possível identificar as diferentes variáveis desta má oclusão nos três planos do espaço. Assim, no plano transversal, os pacientes apresentam mordida cruzada posterior como consequência de um subdesenvolvimento transversal da maxila, que pode ser causado ou potencializado por um posicionamento inferior da língua, deixando assim de haver o estímulo sobre o palato durante o crescimento, o que contribui para a constrição maxilar (Meireles, 2013).

No plano vertical, observam-se características, como mordidas abertas, mordidas profundas, o *overjet* invertido ou ausente, os incisivos com oclusão de topo a topo, o aumento da inclinação axial dos incisivos superiores e a diminuição da inclinação axial dos incisivos inferiores. Isto é, a vestibularização e retroinclinação, respectivamente.

Esta alteração, apesar de ser uma tentativa de camuflagem, leva a uma tendência de extrusão dos incisivos superiores devido à ausência de *stop inferior*, o que altera a estética facial (Meireles, 2013; Matos, 2014).

São várias as modificações que se verificam nos tecidos duros e moles da face em pacientes com discrepâncias dentárias e esqueléticas de classe III que, para além de afetarem a relação dentária, afetam também a função. Assim, indivíduos com má oclusão de classe III podem apresentar alterações em funções essenciais como:

- Fala;
- Deglutição;
- Função muscular;
- Dificuldades respiratórias (Matos, 2014).

As deformidades dentofaciais têm claramente um impacto psicossocial semelhante ou maior a outras deformidades físicas. Este fato contribui para que pacientes portadores de tais deformidades apresentem níveis consideravelmente elevados de ansiedade e de

stressse emocional, que podem inclusive projetar-se na sua vida profissional e, consequentemente, na qualidade de vida. Melhorar a estética e, acima de tudo, a função torna-se uma tarefa que pode mudar a auto- estima dos pacientes, bem como a qualidade e o percurso da sua vida (Azuma *et al.*, 2008).

## 2.6 Diagnóstico

Tal como em outras áreas, o diagnóstico em ortodontia baseia-se na recolha adequada e o mais abrangente possível de dados do paciente de modo a traçar um plano de tratamento capaz de sintetizar as possíveis soluções para problemas específicos e uma estratégia de tratamento que beneficie ao máximo o paciente (Proffit, 2013).

Durante o processo de diagnóstico, o médico não se deve concentrar num único aspecto da condição geral do paciente, negligenciando outros problemas importantes. Num contexto ortodôntico, é importante não prestar atenção somente à relação dentária, mas também às discrepâncias entre os arcos, as síndromes de desenvolvimento, as doenças sistêmicas, os problemas periodontais e/ou psicossociais ou o meio sociocultural do paciente. Sempre que existirem problemas patológicos, estes devem idealmente ser tratados antes do início do tratamento ortodôntico, não que sejam mais importantes, mas porque podem interferir com o desenvolvimento e condicionar o sucesso do tratamento ortodôntico (Proffit, 2013).

Depois de identificados os problemas, devem ser colocadas as questões que determinam a quantidade e qualidade de tratamento, tais como a idade de tratamento, a complexidade do tratamento, a previsibilidade de sucesso com um determinado tratamento e os objetivos e expectativas do paciente (e, eventualmente, dos seus pais) (Matos, 2014; Proffit, 2013).

Em crianças, a má oclusão de classe III não se apresenta totalmente definida e as características faciais e oclusais em desenvolvimento podem dificultar o diagnóstico correto. A identificação precoce desta discrepância dento-esquelética depende da observação minuciosa de uma série de características faciais, oclusais, e cefalométricas que revelam forte tendência de classe III (Matos, 2014).

A análise cefalométrica através de pontos e planos de referência e do estudo de modelos de gesso e fotográfico são os meios mais usados para o diagnóstico em ortodontia. Raramente são usados isoladamente, uma vez que se complementam e permitem que se obtenha um diagnóstico fiável.

### **2.6.1 Análise Cefalométrica**

Descrita pela primeira vez em 1931 por Broadbent, esta metodologia foi usada inicialmente para avaliar o padrão de crescimento. O desenvolvimento da cefalometria deu bases para o estudo do crescimento e do desenvolvimento, os efeitos do tratamento, os contornos faciais e a estética. A análise cefalométrica é amplamente usada atualmente e constitui um instrumento fundamental para os efeitos do diagnóstico, da planificação biomecânica, da avaliação dos resultados do tratamento e do crescimento (Turley, 2015).

A necessidade de visualizar e compreender o comportamento das estruturas craniofaciais no diagnóstico, bem como as alterações da sua morfologia em resposta ao tratamento ortodôntico e ao crescimento e desenvolvimento, levou ao desenvolvimento de várias técnicas em que são utilizadas diferentes estruturas anatômicas, pontos cefalométricos e linhas e planos de referência, os quais permitem analisar quantitativamente o crescimento e o tratamento com base nas alterações do esqueleto facial durante um período de tempo (Lenza *et al.*, 2014; Turley, 2015).

O objetivo da análise cefalométrica é o de avaliar as relações horizontais e verticais de cinco componentes funcionais da face, nomeadamente o crânio e a base do crânio, o complexo nasomaxilar, a mandíbula, os dentes superiores e o processo alveolar da maxila, bem como os dentes inferiores e o processo alveolar da mandíbula. Neste sentido, qualquer análise cefalométrica é um procedimento arquitetado para fornecer uma descrição das relações entre essas unidades funcionais (Proffit, 2013).

A limitação mais significativa da análise cefalométrica é a de as mudanças tridimensionais serem medidas em duas dimensões. A introdução da tomografia computadorizada *cone-beam* pode ser uma relevante ferramenta de diagnóstico e planeamento, uma vez que permite visualizar as mudanças induzidas pelo crescimento normal e pelo tratamento ortodôntico numa perspectiva tridimensional. Este método apresenta como desvantagens o custo elevado, e a elevada dose de radiação, a qual impede o seu uso como meio auxiliar de diagnóstico de rotina (Lenza *et al.*, 2014).



No estudo cefalométrico, e no que respeita especificamente aos pontos e planos cefalométricos, são utilizadas referências relativamente estáveis, tais como a base do crânio, os pontos cranianos e as linhas ou contornos regionais. Os pontos podem estar localizados em regiões ósseas, dentoalveolares ou nos tecidos moles. A sua localização pode sofrer alterações com o crescimento e o tratamento. A união de pontos específicos resulta em linhas retas, que constituem os planos cefalométricos. Na Figura 9 encontram-se ilustrados os pontos cefalométricos anatómicos e cutâneos mais usados.

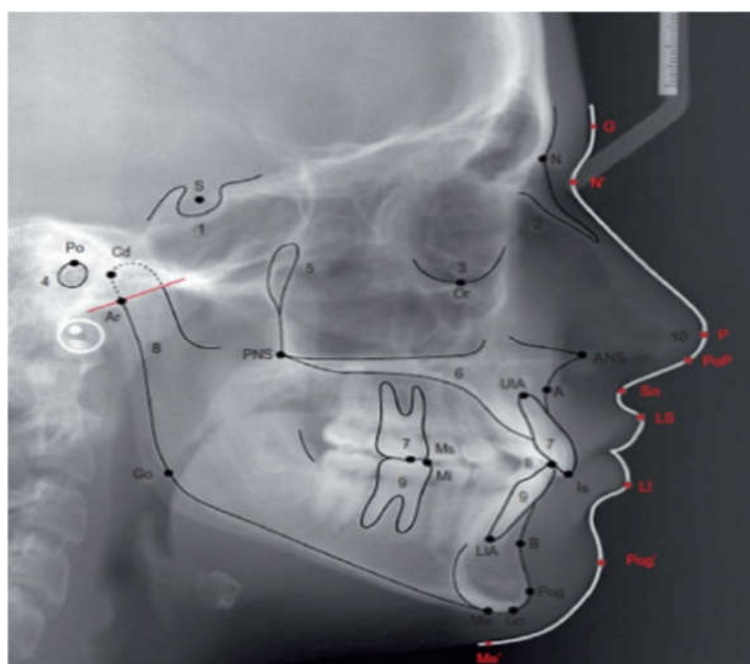
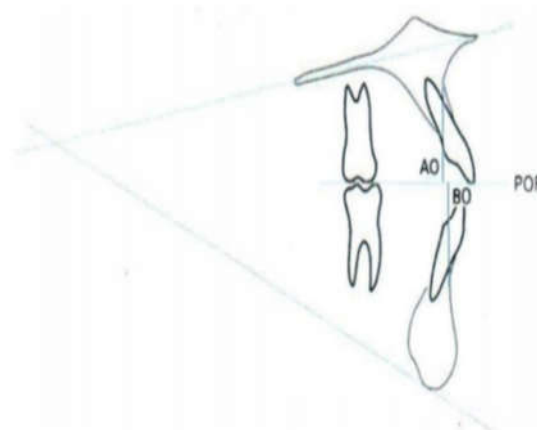


Figura 9 - Pontos cefalométricos. A vermelho, verificam-se os pontos cutâneos e a preto os pontos anatómicos (adaptado de Mendes, 2016).

A literatura descreve vários métodos para a análise cefalométrica, como o método recente de Bjork e Skieller, que avalia o crescimento de estruturas ósseas específicas recorrendo a implantes. No entanto, este método baseia-se na qualidade da radiografia particularmente no que diz respeito ao contraste e à densidade ideais. Verificam-se ainda outros métodos, como o de Steiner & Tweed – ou seja, o método da linha SN – e a análise de Ricketts – a do “plano estético” ou “linha estética”, isto é, a linha “N-Ba” em que são avaliadas as relações cranianas sagitais e verticais e as relações dento-esqueléticas (Matos, 2014; Lenza *et al.*, 2014).

A análise de Wits estuda a relação da maxila com a mandíbula através do plano oclusal sem influência das medidas cranianas visto que nem sempre estas mostram precisão e fiabilidade no que toca a relação antero-posterior da maxila com a mandíbula. A análise tem como ponto de referência maxilar o ponto “A” e na mandíbula o ponto “B”. Esta perspectiva tem como objetivo identificar o grau de desarmonia maxilomandibular no sentido antero-posterior em situações clínicas em que o ângulo “ANB” se mostra pouco eficaz e não reflete o grau de discrepância existente. Esta perspectiva tem ainda como referência, o plano oclusal funcional formado a partir das cúspides vestibulares dos primeiros molares e primeiros pré-molares. Os planos “A” e “B” são projetados sobre o plano oclusal e dão origem aos pontos “AO” e “BO”, respectivamente (Figura 10) (Mendes, 2016).



*Figura 10 - Análise de Wits (adaptado de Mendes, 2016).*

Por fim, considere-se a não menos importante análise de McNamara que, à semelhança da análise de Ricketts, tem como objetivo a análise e o estudo da relação da base do crânio com a posição dentária e dos maxilares. Esta análise tem como referência o plano de Frankfurt, sendo este a referência horizontal, bem como a de uma perpendicular a este, que passa pelo ponto “N” como referência vertical. A posição da maxila em relação à base do crânio é dada pela distância do ponto “A” à perpendicular (Nperp) ao plano de Frankfurt (Matos, 2014; Lenza *et al.*, 2014).

Lenza *et al.* (2014) e Kevin McCaffrey (2014), num estudo comparativo de três métodos de análise cefalométrica, concluíram que não existem diferenças significativas entre eles, uma vez que se mostraram fiáveis e precisos. Ademais, os métodos mostram-se

frequentemente complementares. Não se mostra haver consenso sobre o método mais indicado. Consequentemente, a responsabilidade parece ser entregue ao clínico, que deverá poder decidir sobre o que pretende medir sem esquecer aspectos importantes do paciente, como a idade, a raça, o sexo, devendo utilizar o método mais apropriado para o efeito.

No caso em questão, a realização de uma telerradiografia e o respetivo traçado cefalométrico seriam vantagens, uma vez que permitiriam estudar e avaliar a posição maxilar e mandibular e apurar se a má oclusão que a paciente apresenta é esquelética ou se estamos perante um desvio dentário funcional, acompanhando as alterações impostas pelo crescimento. Este seria um dos fatores chave na escolha do tratamento e do momento apropriado para intervenção. Contudo, devido à idade reduzida da paciente, foi consensual que a submissão dela à radiação para a realização do exame não seria inócua, uma vez que não se iria iniciar o tratamento, pesando ainda a falta de colaboração associada à idade. Ou seja, a probabilidade de ocorrerem erros seria maior.

## **2.7 Estratégias de Tratamento**

A má oclusão de classe III estabelece-se cedo. Geralmente não existe uma autocorreção com o crescimento. Muito pelo contrário, quando não existe intervenção precoce, a discrepância existente tende a acentuar-se. O tratamento precoce é recomendado para que se obtenha uma relação esquelética equilibrada e, ao fazê-lo, existe a possibilidade de minimizar futuras intervenções mais complexas (Karpoor & Kharbanda, 2011; Zere *et al.*, 2018).

O tempo de intervenção para o tratamento da má oclusão de classe III mantém-se controverso devido ao conjunto de fatores que afetam o crescimento e a resposta ao tratamento. Logo, cabe ao clínico compreender a dinâmica interativa entre o crescimento individual e os diversos fatores que o influenciam. Cabe-lhe ainda, com base nos dados clínicos, radiográficos e cefalométricos, decidir sobre o momento de intervenção. Esta metodologia pode diminuir o aparecimento de recidivas, que são relativamente frequentes quando o tratamento é administrado no fim ou próximo do fim do pico de crescimento, especialmente em pacientes com tendência de crescimento desfavorável ou que

apresentem discrepâncias maxilomandibulares severas (Peter Ngana & Won Moon, 2015; Karpoor & Kharbanda, 2011).

Quando administrado antes do pico do crescimento, o prognóstico do tratamento precoce ortopédico mostrou-se favorável, visto que aparentemente permite prevenir mudanças progressivas e irreversíveis das estruturas ósseas e dos tecidos moles, melhorar as discrepâncias esqueléticas existentes, proporcionar um ambiente favorável ao crescimento, melhorar a função oclusal, simplificar ou minimizar futuras abordagens de tratamento e, finalmente, melhorar a estética (Peter Ngana & Won Moon, 2015; Karpoor & Kharbanda, 2011).

Segundo Turpin (1984), o tratamento precoce deve ser executado em pacientes que apresentam fatores positivos de crescimento e deve ser adiado até ao fim do crescimento em pacientes com fatores de crescimento negativos. Os fatores positivos incluem um perfil facial convergente, o desvio funcional, o crescimento condilar simétrico, a cooperação, a presença de crescimento remanescente, a discrepância esquelética leve (sem história familiar de prognatismo mandibular) e a estética facial agradável (Saad Al-Mozany, 2011).

Por outro lado, fatores negativos incluem o perfil facial divergente ou nenhum desvio, o crescimento assimétrico, a ausência de crescimento remanescente, a discrepância esquelética severa, a falta de cooperação e a história familiar de prognatismo mandibular (Saad Al-Mozany, 2011; Karpoor & Kharbanda, 2011).

Dependentemente do tipo de má oclusão de classe III e da fase de desenvolvimento, existem várias abordagens de tratamento, incluindo as com aparelhos removíveis ou fixos, as mentoneiras e a máscara facial. Segundo Saad Al-Mozany (2011), do ponto de vista do tratamento existem efetivamente três tipos de má oclusão de classe III na dentição decídua/mista: a dentária; Pseudoclasse III e a esquelética.

## 2.8 Tratamento da Mordida Cruzada Anterior

A mordida cruzada anterior de origem dentária pode ser tratada tanto com aparelhos fixos como com aparelhos removíveis. Os aparelhos removíveis incluem o plano inclinado e o plano inclinado modificado, bem como o aparelho ativo de Hawley (Zere *et al.*, 2018).

O plano inclinado está indicado para pacientes com mordida cruzada anterior com ou sem desvio funcional, dentes inferiores bem alinhados e sem proinclinação, *overbite* normal ou profundo, e para pacientes com padrão de crescimento horizontal (Figueiredo *et al.*, 2014). Já o plano inclinado modificado está indicado para pacientes com mordida cruzada anterior com os incisivos superiores retro-inclinados e os inferiores vestibularizados. Nestes aparelhos, o plano encontra-se nos dentes inferiores e cobre os dentes até ao terço incisal. Durante o encerramento, o plano inclinado eleva a mordida e vestibulariza os dentes superiores (Zere *et al.*, 2018).

O aparelho ativo de Hawley está indicado para a dentição mista. O elemento ativo pode ser uma mola em “Z” activada pelo médico dentista de três em três dias até a correção completa da mordida cruzada. A ativação é feita com um quarto de volta a 90 graus que permite aproximadamente 0.18mm de movimento linear, dependendo do parafuso (Wiedel & Bondemark, 2015).

Para o tratamento com aparelhos fixos está indicado o tipo de aparelho dois por quatro. Este aparelho está indicado para a dentição mista tardia ou permanente precoce. Esta designação de dois por quatro é justificada pela ligação do aparelho aos dois primeiros molares permanentes e quatro incisivos ou aos seis dentes anteriores. Os resultados são favoráveis para ambos e o tratamento mostra-se ser mais rápido, menos dispendioso e pouco interferente com a fala quando comparado com aparelhos removíveis. Todavia, inicialmente mostra-se que pode haver ligeiramente mais dificuldade na mastigação com o aparelho fixo (Saad Al-Mozany, 2011; Zere *et al.*, 2018)

## 2.9 Modificação do Crescimento e o Tratamento Ortopédico

As terapias modificadoras do crescimento e o tratamento interceetivo estão indicados para pacientes com discrepâncias esqueléticas com o objetivo de melhorar e

corrigir a discrepância esquelética, redirecionando o desenvolvimento, verificando-se reduzidas interferências externas. Os efeitos dependem da intensidade e da duração do tratamento (Meireles, 2013; Zere *et al.*, 2018).

Idealmente, a modificação do crescimento deve ser iniciada antes do pico puberal de crescimento, que se dá por volta dos onze-doze anos no sexo feminino e entre os treze-catorze anos no sexo masculino. Esta modificação é conseguida através de aparelhos funcionais, de mentoneiras, de máscara facial e de aparelhos de ancoragem óssea (Meireles, 2013; Rongo *et al.*, 2017).

### **2.9.1 Aparelhos Funcionais**

Os aparelhos funcionais são usados para modificar o padrão de crescimento esquelético estimulando o crescimento maxilar e restringindo ou redirecionando o crescimento mandibular. Entre os aparelhos funcionais destacam-se o aparelho regulador funcional do tipo III de Frankel (FR III) e o aparelho de duplo bloqueio reverso. O aparelho regulador funcional do tipo III está indicado para a dentição decídua, mista e permanente precoce em pacientes cuja a má oclusão de classe III deve-se essencialmente à retrusão maxilar. Este aparelho é usado para potenciar o crescimento maxilar, contrabalanceando as forças musculares (Yang *et al.*, 2014).

A literatura sugere que os aparelhos funcionais podem melhorar as relações oclusais, mas tal efeito é principalmente devido às alterações dento-alveolares, à proinclinação dos incisivos superiores e à retroinclinação dos incisivos inferiores (Loh & Kerr, 2016).

### **2.9.2 Mentoneira**

A mentoneira está indicada para o tratamento da má oclusão esquelética causada pelo prognatismo mandibular na dentição decídua.

Este tipo de aparelho não restringe o crescimento mandibular, mas, ao contrário, redireciona-o para trás e para baixo, o que reduz a proeminência do mento no sentido anteroposterior. Quanto aos efeitos no tratamento no complexo craniofacial, estes podem ser divididos em mandibulares e maxilares. Os efeitos mandibulares

consistem no redirecionamento do crescimento mandibular no sentido vertical, com pouco efeito na velocidade de crescimento mandibular, na rotação retrógrada da mandíbula, na remodelação da mandíbula e na diminuição do ângulo goníaco. Na maxila, acredita-se que, ao eliminar a mordida cruzada anterior existente, elimina-se também o efeito restritivo que esta tem no crescimento da mesma (Saad Al-Mozany, 2011; Mousouleas, Tsolakis, Ferdianakis, & Tsolakis, 2018).

Durante o uso da mentoneira, são observadas alterações dento-alveolares favoráveis, tais como o aumento do *overjet* e uma melhoria significativa dos tecidos moles e do perfil facial do paciente. Porém, estas mudanças podem não se manter a longo prazo quando o aparelho é retirado antes do fim do crescimento (Mousouleas, Tsolakis, Ferdianakis, & Tsolakis, 2018).

### 2.9.3 Máscara Facial

O também denominado aparelho extra-oral reverso é uma das ferramentas mais comumente usadas para interceptar a má oclusão de classe III esquelética em desenvolvimento. É composto por dois componentes: um extra-oral com apoio na testa e no queixo, que está conectado por uma barra intermédia que serve para a conexão de elásticos, e um intra-oral fixo apostado na maxila. Estes aparelhos incorporam ganchos posicionados bilateralmente na zona dos caninos superiores. Estes ganchos minimizam a rotação indesejada do plano palatino. Também pode ficar associado um aparelho de expansão maxilar (Figura 11) (Mandall *et al.*, 2010; Jackson & Kravitz, 2014; Zere *et al.*, 2018).

A biodinâmica deste aparelho consiste na aplicação de uma tensão significativa nas suturas circunmaxilares e na região da tuberosidade, que são zonas de maior crescimento da maxila. O aumento da tensão leva a um aumento da vascularização nesta região e, consequentemente, a um aumento da diferenciação celular e da atividade osteoblástica. Neste processo estão envolvidas as suturas frontomaxilar, nasomaxilar, zigomatomaxilar, zigomatotemporal, pterigopalatina e intermaxilar (Saad Al-Mozany, 2011).

Os efeitos da máscara facial são variáveis e dependem da linha de ação, da força utilizada e dos momentos criados nas suturas. Estes efeitos vão desde as alterações esqueléticas, as

dentárias e dos tecidos moles. Verifica-se na maxila um movimento para frente e para baixo e a extrusão dos molares superiores, enquanto na mandíbula verifica-se uma rotação para trás e para baixo e o aumento da altura facial inferior. As mudanças dos tecidos moles incluem a melhoria no posicionamento dos lábios e o aumento da competência labial, com a consequente melhoria geral do perfil (Jackson & Kravitz, 2014).

A má oclusão de classe III é caracterizada pelo prognatismo mandibular, muitas vezes acompanhado de constrição maxilar transversal. Vários estudos demonstram que, nestas condições, o uso de máscara facial, associado a um expensor, proporciona resultados satisfatórios. Tem sido sugerido que a expansão pode soltar as suturas circum-maxilares e aumentar o movimento anterior da maxila. O aparelho de expansão é ativado duas vezes ao dia (0,25 mm por volta) por sete a dez dias. No caso de maxila severamente constricta, a ativação do parafuso é realizada por duas semanas (Mandall *et al.*, 2010; Jackson & Kravitz, 2014; Liu *et al.*, 2015; Rongo *et al.*, 2017).



*Figura 11- A esquerda: Aparelho de expansão maxilar associado à máscara facial, vista oclusal e frontal. À direita: Máscara facial com os respectivos elásticos usados na protacção maxilar (Adaptado de Zere et al., 2018)*

#### **2.9.4 Aparelhos de Ancoragem Óssea**

Os aparelhos de ancoragem óssea são usados para ultrapassar as limitações ou as alterações indesejadas impostas pelo uso da máscara facial. Têm como vantagem o fato de minimizarem as alterações dentoalveolares e a rotação excessiva da mandíbula para baixo e para trás. Também têm como vantagem a verificação de forças mínimas e



contínuas exercidas pelos elásticos, que levam a alterações esqueléticas, na maxila, na mandíbula e na articulação temporomandibular, com um resultado melhor que o obtido pela tração extra-oral em que as forças são intermitentes (Clerk, Cevidanes, & Baccetti, 2010; Clerk & Proffit, 2015).

A principal desvantagem deste método está associada à extensão da intervenção cirúrgica necessária e o desenvolvimento de irritação dos tecidos moles associada à localização dos implantes (Saad Al-Mozany, 2011).

Para um diagnóstico e tratamento bem-sucedidos, especialmente em crianças, é importante uma avaliação minuciosa do paciente, desde história familiar, a avaliação intra-oral das peças dentárias e dos tecidos adjacentes, a avaliação dos modelos e o estudo cefalométrico bem traçado (Zere *et al.*, 2018).

## **2.10 Camuflagem Ortodôntica**

A camuflagem ortodôntica é baseada no deslocamento dento-alveolar, numa tentativa de disfarçar a discrepância esquelética existente. Nem sempre a camuflagem apresenta melhorias significativas no perfil. Por isso, este tratamento está indicado para casos de discrepância leve a moderada, em que é possível fazer a compensação de ambos os maxilares da mesma maneira e criar um perfil mais harmonioso no que diz respeito aos tecidos moles, desta forma aumentando a quantidade de compensação dentária (Meireles, 2013).

Este tratamento é condicionado por vários fatores, tais como o perfil do paciente, e a severidade da discrepância. Os pacientes com perfil dolicofacial têm um prognóstico mais reservado, enquanto que os braquifaciais apresentam melhores resultados quando submetidos a este tipo de tratamento. É importante avaliar detalhes como o da inclinação dos incisivos superiores e inferiores e analisar a presença ou ausência de recessões gengivais, uma vez que estas podem ser exacerbadas com inclinação excessiva (He *et al.*, 2013; Varelli *et al.*, 2018).

Atendendo ao tema do nosso trabalho, o capítulo a seguir é dedicado às lesões vasculares da cabeça e pescoço e à sua relação com o desenvolvimento do esqueleto ósseo da mesma região. De seguida procederemos à apresentação e à descrição do caso clínico.

### 3. Malformações Vasculares

As anomalias vasculares, frequentemente denominadas angiomas ou hemangiomas, incluem um grupo vasto de lesões de natureza congênita ou adquirida que resultam de defeitos da morfogênese dos vasos.

A utilização genérica do termo “hemangioma”, devido as semelhanças biológicas e clínicas que as malformações vasculares (MVs) apresentam, levou durante vários anos ao agrupamento errôneo de várias lesões e equívocos diagnósticos e terapêuticos. Com o desenvolvimento da ciência e os crescentes estudos, sabe-se hoje que, tanto do ponto de vista biológico-clínico, bem como numa perspectiva histopatológica, estas lesões apresentam várias diferenças que exigem abordagens diferentes.

Na tentativa de obter diagnósticos precisos e padronizar o tratamento destas lesões, foram propostas várias classificações. A primeira classificação foi proposta por Virchow que, com base na aparência microscópica das lesões, classificou-as em três tipos de angiomas: cavernoso, simplex e racemosum. Este autor sugeriu ainda que estas lesões poderiam passar de um tipo para outro pela proliferação celular e pela dilatação dos vasos.

A segunda classificação foi proposta em 1982 por Mulliken e Glowacki. Estes autores, com base nas características clínicas, histopatológicas e no curso natural da lesão, classificaram-nas em hemangiomas e malformações vasculares. Esta classificação foi posteriormente revista pela Sociedade Internacional para o Estudo das Anomalias Vasculares (ISSVA). Esta instituição, a partir da classificação de Mulliken e Glowacki, desenvolveu um sistema de classificação das malformações vasculares amplamente aceite e usado (Wassef *et al.*, 2018).

A primeira classificação, conhecida como a classificação de Hamburgo (1988), dividiu as lesões em neoplasias vasoproliferativas ou vasculares e malformações vasculares propriamente ditas, subdivididas em simples ou combinadas. Esta classificação tem sido revisada e modificada, primeiro em 1992 no Colorado, em seguida em 1996 em Roma e mais recentemente em 2014 em Melbourne.

A distinção entre as duas categorias baseia-se na avaliação histopatológica do aumento do *turnover* celular. Os tumores vasculares são verdadeiras neoplasias com proliferação celular patológica. Esses tumores tipicamente exibem rápido crescimento pós-natal e regressão lenta até o final da infância. Nesta categoria incluem-se lesões, tais como os hemangiomas e os angiomas. Por outro lado, as malformações vasculares são compostas por canais anormalmente formados dentro de um aparato vascular, que são revestidos por células endoteliais e não sofrem *turnover* celular anormal. Apesar da sua natureza congênita, frequentes vezes passam despercebidos no nascimento, raramente regredem e o seu crescimento é proporcional ao crescimento do indivíduo.

A seguir tentaremos fazer uma breve revisão sobre as malformações vasculares e as neoplasias vasculares que afetam a região da cabeça e pescoço e sua eventual relação com as discrepâncias maxilofaciais.

### **3.1 Neoplasias Vasculares**

Os tumores vasculares resultam da hiperplasia celular e apresentam crescimento desproporcional ao crescimento individual. Caracterizam-se por um período evolutivo rápido, seguido de um período involutivo. A ISSVA divide esses tumores em benignos (hemangioma congênito ou infantil, angioma, hemangioma epitelióide e granuloma piogénico), localmente agressivos (hemangioendotelioma kaposiforme e retiforme, angioendotelioma intralinfático papilar, tumor de Dabska, hemangioendotelioma composto e sarcoma de Kaposi) e malignos (angiossarcoma e hemangioendotelioma epitelióide), tal como podemos verificar na Tabela 2 (Wassef *et al.*, 2018).

### Tumores Vasculares

<b>Benignos</b>	Hemangioma congênito/infantil Angioma Hemangioma epitelióide Granuloma piogénico
<b>Localmente agressivos</b>	Hemangioendotelioma kaposiforme Hemangioendotelioma retiforme Angioendotelioma intralinfático papilar Tumor de Dabska Hemangioendotelioma composto Sarcoma de Kaposi
<b>Malignos</b>	Angiossarcoma Hemangioendotelioma epitelióide

Tabela 2 - Classificação dos tumores vasculares segundo ISSVA (adaptado de Wassef et al., 2018)

#### 3.1.2 Hemangioma Infantil

O hemangioma infantil é o tumor mais comum da infância com uma incidência estimada entre 4% e 10% de todos os lactentes e crianças. Os hemangiomas são caracterizados pela formação incompleta dos vasos sanguíneos revestidos por células endoteliais hiperplásicas. Geralmente estão presentes no nascimento ou aparecem nas primeiras semanas de vida, tendo um período evolutivo seguido de um período involução espontânea, que se pode prolongar até ao fim da infância. São frequentes em recém-nascidos prematuros, com baixo peso à nascença, sexo feminino e em caucasianos. Podem afetar até 30% dos recém-nascidos com um peso inferior a 1 kg. Quanto aos fatores de risco maternos, incluem-se neles a idade materna avançada, a pré-eclâmpsia e os defeitos da placenta e das gestações múltiplas (Nair, 2018; Silva *et al.*, 2015).

Os hemangiomas infantis têm predileção pela zona cervicofacial visto que aproximadamente 60% ocorrem na cabeça e no pescoço, 25% no tronco e 10% nas extremidades. Os principais órgãos internos afetados são o fígado e o intestino, podendo

eventualmente afetar os genitais e, menos frequentemente, os pulmões (Adams & Ricci, 2018).

A etiologia dos hemangiomas infantis permanece desconhecida. No entanto, as semelhanças existentes entre as células placentárias e dos hemangiomas sugerem uma origem placentaria a partir de células precursoras multipotentes. Esta teoria é fundamentada pela presença de marcadores imunopositivos da placenta, tais como GLUT1, LewisY, merosina e Fcγ receptor II (receptor para imunoglobulina G-2) e os antígenos CD31, CD34 e CD15 (Nair, 2018; North, 2018).

Estes padrões de expressão partilhados enfatizam a estreita relação ontológica entre o desenvolvimento hematopoiético e vascular, que começa no saco vitelino e continua na medula óssea adulta e suporta a suposição de que as células endoteliais dos hemangiomas e da placenta estão presas (presumivelmente pelo plano evolutivo no caso da placenta) em um estado intermediário especializado de diferenciação vascular/hematopoiética que deve ter vantagem seletiva no caso da placenta (Silva *et al.*, 2015, Wassef *et al.*, 2018; Nair, 2018; North, 2018).

Dependendo das suas características morfológicas, extensão e distribuição, os hemangiomas infantis são classificados em segmentares (8%), localizados (81%) e indeterminados ou difusos (8%). Esses padrões são significativos, pois podem servir para o despiste de outras anomalias (Greco *et al.*, 2017; Adams & Ricci, 2017).

As lesões isoladas são as mais comuns. Geralmente não são complicadas e não requerem intervenção, a menos que estejam numa área de risco elevado, podendo comprometer tanto estética como funcionalmente e levar ao aparecimento de complicações graves (Adams & Ricci, 2017).

Por outro o lado, os hemangiomas difusos apresentam um maior risco de complicações, tais como as ulcerações. Podem estar associados a outras lesões vasculares, especialmente com incidência na face, tais como as anomalias da fossa posterior, as anomalias arteriais, as cardiovasculares, as oculares, as fendas esternais e/ou a rafe supra-umbilical. Na zona lombar podem estar associadas a outras lesões, tais como a hemangioma de corpo inferior,

as anomalias urogenitais, a ulceração, a mielopatia, as deformidades ósseas, as malformações anorretais, as arteriais e as anomalias renais (Wassef, 2015).

Quanto à sua localização, os hemangiomas infantis são divididos em superficiais, profundos e mistos (Adams & Ricci, 2017; Greco *et al.*, 2017).

Os hemangiomas superficiais aparecem no nascimento como lesões vermelhas semelhantes a placas e com elevação mínima (Adams & Ricci, 2017; Nair, 2018).

Os hemangiomas profundos consistem em lesões maciças que podem ter tonalidade azul e aquecem à palpação. Aparecem mais tardiamente (entre dois a três meses de idade), especialmente em áreas com excesso de tecido adiposo, como o pescoço e a axila, sendo estes muitas vezes confundidos com outros tumores de tecidos moles. A ultrassonografia revela uma lesão de alto fluxo com uma onda típica característica de um hemangioma infantil (Adams & Ricci, 2017; Greco *et al.*, 2017; Wassef *et al.*, 2018; Nair, 2018).

Finalmente, os hemangiomas mistos possuem componentes superficiais e profundos que facilitam a sua identificação (Adams & Ricci, 2017; Greco *et al.*, 2017; Wassef *et al.*, 2018; Nair, 2018).

Clinicamente, os hemangiomas infantis seguem um curso bastante previsível dividido em três fases: a primeira, sendo a fase de crescimento ou proliferativa, a segunda a involutiva e, no final, surge a fase de equilíbrio (Wassef *et al.*, 2018).

Na fase proliferativa, o tumor apresenta-se como uma lesão sólida, compressível, bem definida, com sinais de aumento do fluxo sanguíneo e aumento da temperatura. Em casos frequentes observa-se o aumento da vascularização peritumoral, o que justifica o aumento do volume com esforço e durante o choro (Adams & Ricci, 2017).

Histologicamente, o hemangioma infantil é constituído por um aglomerado de células endoteliais proliferativas, que dão origem a massas sólidas, frequentes vezes com a formação de lúmens vasculares. As células tendem a agrupar-se e formam lóbulos separados por feixes finos de tecido conjuntivo. Estes lóbulos, por norma, têm uma artéria

alimentadora, podem conter células normais e raramente apresentam-se encapsulados ou fibróticos (North, 2018).

Os capilares lesionais interdigitam-se de forma não destrutiva com estruturas normais, como glândulas salivares, fibras musculares superficiais, adipócitos, anexos da pele e nervos periféricos. As veias de drenagem, durante esta fase, aumentam de volume e desenvolvem paredes assimétricas e espessas (North, 2018). Nesta fase os hemangiomas infantis raramente mostram uma trombose intravascular ou depósitos de hemossiderina (a menos que sejam secundários a ulceração ou a embolização pré-cirúrgica) (Silva *et al.*, 2014).

Na fase proliferativa, o crescimento do tumor é bastante rápido, principalmente durante os primeiros seis meses de vida e, na maioria dos casos, atinge as suas dimensões máximas entre os nove e os dose meses de idade (Figura 12), embora este período se possa estender até ao segundo ano de vida. Dependentemente da sua localização, pode causar comprometimento estético, funcional e psicológico (Silva *et al.*, 2014).

Devido à insuficiência vascular, e embora tal seja raro, o crescimento neoplásico pode causar necrose principalmente na porção central, resultando eventualmente em ulcerações recorrentes, sangramento e infecções localizadas. No entanto, não existe relação negativa com as perspectivas de regressão da lesão (Adams & Ricci, 2017).

Os capilares lesionais desaparecem na fase involutiva. Esta fase é caracterizada pela diferenciação de células mesenquimatosas em adipócitos e apoptose das células endoteliais que circundam os pequenos lúmens vasculares, resultando na mudança de coloração da lesão (do vermelho vivo ao vermelho pálido ou cinza) e, consequente, na regressão da mesma.

Tal como na fase proliferativa, a trombose e a inflamação significativa não estão tipicamente presentes. Perto do estágio final da involução, os lóbulos são substituídos por estroma fibroso com poucos vasos residuais que preservam notavelmente o seu imunofenótipo (Silva *et al.*, 2015; Adams & Ricci, 2017).



Estima-se que o ritmo de involução seja de 10% por ano e que aos sete anos de idade, 70% já serão involuídos. Uma vez estabilizada essa fase, o hemangioma é definido como involuído. No entanto, o atingir desta fase não implica necessariamente um retorno à normalidade, pois que as sequelas podem permanecer no local da lesão, incluindo remanescentes tumorais, atrofia cutânea, áreas de cicatrização, telangiectasias, pele hipocrômica ou hiperocrômica, alopecia e bordos irregulares, entre outros fenómenos que serão abordados mais adiante (Silva *et al.*, 2015; Adams & Ricci, 2017).

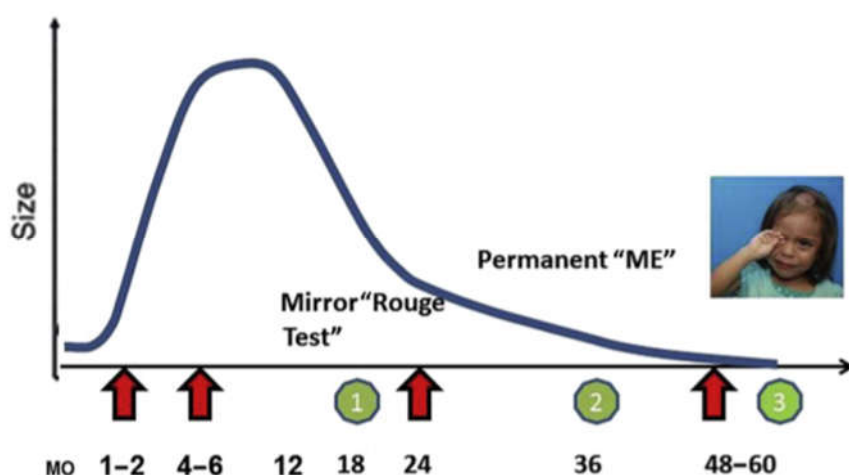


Figura 12- Padrão clínico dos hemangiomas infantis (adaptado de Hochman, 2017).

A maioria dos hemangiomas infantis tem resolução espontânea sem a necessidade de qualquer intervenção. Porém, em certos casos não nos podemos restringir ao monitoramento da lesão, especialmente quando estão associados a estruturas nobres, aumentando-se assim o risco de surgirem complicações. O risco de complicações está diretamente ligado a localização anatômica da lesão, uma vez que a expansão do tumor pode causar compressão de estruturas importantes, tal como na região da parótida, verificando-se ainda o envolvimento das vias aéreas e tumores localizados na área orbital e pálpebras (Hochman, 2017).

No que respeita à patogénese dos hemangiomas infantis, estes na sua maioria são de frequência comum e ocorrem de forma esporádica. No entanto, existe uma relação entre os hemangiomas infantis com o cromossoma 5q31-33, o que sugere uma componente genética para o seu desenvolvimento. Os hemangiomas infantis, tal como já vimos, são mais comuns em crianças com baixo peso à nascença e gémeos, mas a falta de

concordância diminui mais ainda a probabilidade de consistirem em uma patologia herdada (Boye, Jinnin, & Olsen, 2009; North, 2018).

A proliferação dos hemangiomas infantis baseia-se na vasculogênese a partir de angioblastos. Durante a fase proliferativa, fatores angiogênicos, tais como a vascularização, o fator de crescimento endotelial (VEGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), os linfócitos CD34, CD31 e CD133. Outros fatores, tais como o fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2), são expressos em involução, a qual é caracterizada pelo aumento da apoptose.

Durante a involução, há também a registrar o aumento de mastócitos e de metaloproteinases, assim como a regulação positiva do interferão e a diminuição do FGF básico. As células endoteliais dos hemangiomas infantis são de natureza clonal e ao longo do seu desenvolvimento expressam um fenótipo particular que mostra coloração positiva para o GLUT-1. O GLUT-1 também é expresso em células endoteliais da placenta, mas está ausente em outras malformações vasculares e na maioria dos outros tumores vasculares (Boye, Jinnin, & Olsen, 2009; Silva *et al.*, 2015).

### **3.1.3 Hemangiomas Congênitos**

Ao contrário do que se verifica nos hemangiomas infantis, os hemangiomas congênitos estão presentes no nascimento, muitas vezes passam despercebidos e são menos frequentes que os hemangiomas infantis. Os hemangiomas congênitos estão totalmente formados no nascimento e, quando comparados com os hemangiomas infantis, involuem rapidamente, tal como podemos verificar na figura 13. Quando tal não acontece, mantêm-se estáveis ou parcialmente involuídos (Queisser, Boon, & Vikkula, 2017; Nair, 2018).

Os hemangiomas congênitos são classificados em rapidamente involutivos, não involutivos e parcialmente involutivos. Tal como os hemangiomas infantis, são compostos por capilares que formam lóbulos envolvidos por células endoteliais. Ao contrário dos hemangiomas infantis, os congênitos não expressam ao Glut-1 e estão associados a grandes veias extralobulares, a artérias e a vasos linfáticos. Não têm predileção por sexo ou raça e a maioria é cutânea ou subcutânea. As lesões viscerais,

quando presentes, são localizadas e afetam preferencialmente o fígado e ocasionalmente o cérebro (Brás, Bastos, & Amaro, 2014; Martins, Abreu, Noites & Teixeira, 2017).

Os hemangiomas congênitos rapidamente involutivos ou não-recorrentes são compostos por capilares que formam lóbulos de tamanho e formas variáveis, separados por tecido fibroso anormalmente denso, com atrofia frequente e perda de anexos dérmicos. Esta condição contrasta com o hemangioma infantil, no qual os lóbulos tumorais são tipicamente separados por elementos teciduais aparentemente normais. Os lóbulos são formados por vasos de paredes finas, drenantes e escleróticos. A trombose, os depósitos de hemossiderina focos de calcificação e a hematopoiese extramedular são características comuns dos hemangiomas congênitos, que não se encontram nos hemangiomas infantis (Brás, Bastos, & Amaro, 2014).

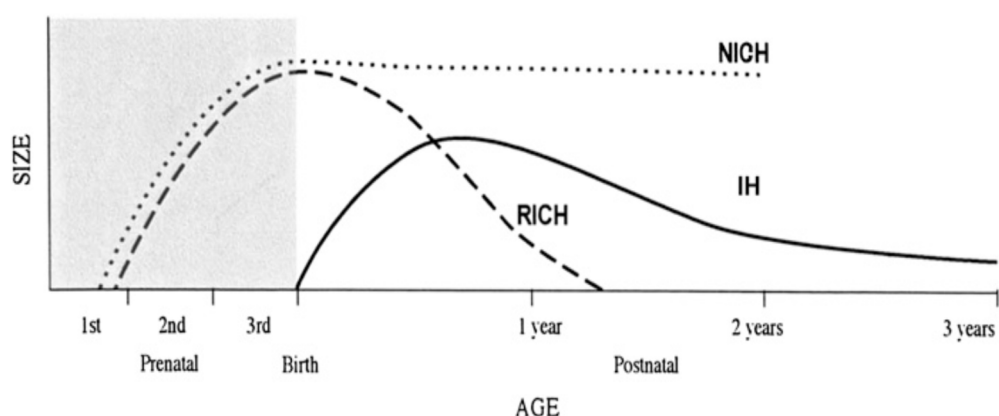


Figura 13 - Evolução clínica dos hemangiomas congênitos (rapidamente involutivos e não evolutivos) e infantis (adaptado de Wassef, 2018).

As características mais comumente observadas nos hemangiomas congênitos na fase de regressão são o endotélio nodular, os lóbulos capilares grandes e pouco definidos e as fístulas arteriovenosas. A presença de lesão residual do hemangioma congênito pode causar o colapso cutâneo e subcutâneo com a perda variável de tecido adiposo e dérmico que pode se estender até a fáscia muscular (Brás, Bastos, & Amaro, 2014).

A histologia dos capilares das lesões designadas por patogênese dos hemangiomas congênitos assemelha-se ao granuloma piogênico, ou seja, são lesões adquiridas, e por vezes associadas a trauma, que sugerem etiologia traumática por acidente vascular intra-uterino focal ou lesão tecidual que desencadeia um processo vascular reparador local no útero. Recentemente foram relatadas mutações ativadoras somáticas nos genes GNAQ e

GNA11 e foram relatados em HCRI e HCNI. Estes achados presumem uma predisposição genética para este tipo de lesão, enquanto que estas mutações determinam o comportamento pós-natal dos hemangiomas congênitos (Queisser, Boon, & Vikkula, 2017).

#### **3.1.4 Diagnóstico**

O curso clínico dos hemangiomas é geralmente previsível e o seu diagnóstico passa por um exame clínico minucioso tendo em conta fatores relevantes como a forma, a cor, o tamanho, a consistência, entre outras características clínicas que os hemangiomas apresentam. Contudo, devido as semelhanças que apresentam com as malformações vasculares propriamente ditas, é recomendado que sejam realizados exames complementares para o diagnóstico diferencial e o despiste de outras lesões potencialmente mais graves (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

Os exames complementares mais utilizados no diagnóstico dos hemangiomas infantis são a ultrassonografia (US), a ressonância magnética (RM) e a tomografia axial computadorizada (TAC) (Nair, 2018).

A ultrassonografia é o exame mais usado em fases iniciais da doença. Tem como vantagem o custo e ausência de sedação. O ultra-som geralmente revela uma massa parenquimatosa de alto fluxo bem definida e com possível desvio. Durante a fase de involução podem ser vistas dentro das lesões áreas de maior ecogenicidade (reposição de gordura). A ultrassonografia Doppler em escala de cinza e em cores também demonstrou utilidade na monitorização da resposta do HI ao tratamento (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

A ultrassonografia é também o exame de primeira linha, no rastreio de pacientes com hemangiomas infantis, multifocais, com comprometimento hepático e visceral, embora a ressonância seja mais indicada em situações em que existem lesões complicadas ou extensas com envolvimento visceral (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

A ultrassonografia tem como desvantagem ser um exame “operador-dependente” e, no caso de crianças muito pequenas, a falta de colaboração pode contribuir para um diagnóstico menos fiável.

A ressonância, apesar de ter como inconveniente a necessidade de sedação, é um exame que permite verificar a extensão da lesão e a sua relação com estruturas anatómicas adjacentes. As sequências mais úteis incluem imagens ponderadas em T1, com e sem saturação de gordura, imagens ponderadas em T1, com saturação de gordura pós-gadolínio, imagens ponderadas em T2, com saturação de gordura e sequências sensíveis ao fluxo, como eco gradiente ou MRA (Flors *et al.*, 2011; Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

Os hemangiomas infantis em proliferação geralmente aparecem como massas bem definidas com características de alto fluxo e intensidade de sinal médio em imagens ponderadas em T1 e alta intensidade de sinal em imagens ponderadas em T2. Podem ser observados espaços vazios aparentes em sequências ponderadas em T2 e sensíveis ao fluxo juntamente com artérias de alimentação de alto fluxo e veias de drenagem (Flors *et al.*, 2011; Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015; Nair, 2018).

Com a administração de gadolínio intravenoso, o realce da lesão geralmente é precoce, com realce intenso e uniforme em imagens tardias. No entanto, lesões difusas ou multifocais hepáticas podem mostrar realce precoce periféricamente e atraso no preenchimento central (realce centrípeto). As regiões não fortalecidas podem representar trombose ou necrose. Durante a fase de involução, à medida que os depósitos de gordura substituem a lesão, focos de aumento de sinal podem ser vistos nas imagens ponderadas em T1 e, em pós-contraste, as imagens revelam realce menos ávido (Flors *et al.*, 2011).

A tomografia axial computadorizada não é muito usada no diagnóstico dos hemangiomas infantis. Quando realizada, os achados são semelhantes aos da ressonância magnética, incluindo lesões bem definidas, aumentadas durante a fase de proliferação e realce menos pronunciado durante a fase de involução. Apesar de ser um exame com menor duração que a ressonância magnética, dispensando o uso de sedação, tem como desvantagem a elevada radiação (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

### **3.1.5 Complicações**

Como referido anteriormente, os hemangiomas são tumores benignos que, por norma, regredem espontaneamente e raramente necessitam de intervenção. Porém, uma minoria pode causar complicações e necessitar de intervenção precoce.

As complicações associadas aos hemangiomas, são muitas vezes determinadas pelo tipo e o tamanho da lesão e pela sua localização. Os locais anatómicos de alto risco incluem a zona periorbital (comprometimento da visão), o compartimento inferior da face como zona submandibular (lesões das vias aéreas e distorção anatómica), o nariz (distorção anatómica com destruição cartilaginosa), a zona peri-auricular (ulceração e desfiguração), a zona lombrossacral (síndrome lombar), as grandes lesões faciais (síndrome Phace, ulceração e desfiguração), a apresentação multifocal (lesões internas) e as glândulas (destacam-se as glândulas mamárias, submandibular e parótida). Nestas estruturas a involução é bastante lenta é acompanhada de grande compromisso estético e funcional. Quanto ao tamanho, os hemangiomas infantis complicados apresentam um tamanho médio de 37,3 cm<sup>2</sup>, comparado com os 19,1 cm<sup>2</sup> para os hemangiomas infantis não complicados, sendo que os hemangiomas infantis segmentares mostram-se 10 vezes maiores que os localizados (Giachetti, Sojo & García-Mónaco, 2013).

Na face, as lesões focais são três vezes mais comuns que as dos hemangiomas infantis segmentares. Por outro lado, a probabilidade de desenvolver complicações e a necessidade de tratamento é maior nos hemangiomas infantis segmentares. As lesões segmentares tendem a ter fases proliferativas mais longas, algumas com duração de crescimento significativamente prolongada de dez a quarenta e quatro meses e, portanto, podem exigir tratamentos igualmente longos (Giachetti, Sojo & García-Mónaco, 2013)

A ulceração é a complicação mais comum que os hemangiomas infantis apresentam. Outras complicações incluem o sangramento, a deficiência visual, a auditiva, a insuficiência cardíaca congestiva e a obstrução das vias aéreas. O sangramento gastrointestinal tem sido relatado como uma complicação da hemangiomatose intestinal segmentar na qual os hemangiomas infantis estão tipicamente situados na distribuição do sistema mesentericarterial (Giachetti, Sojo & García-Mónaco, 2013).

A ulceração é a complicação mais frequente e mais urgente dos hemangiomas infantis. Aparece na fase proliferativa e ocorre em cerca de 21% dos casos. A descoloração branca ou cinza na zona central pode ser vista como sinal precoce de alerta. A ulceração é, por norma, acompanhada de dor e disfunção. Assim, é fundamental que o tratamento seja precoce e, normalmente, passa por um controlo da dor e da infeção e a diminuição da proliferação do hemangioma com terapia medicamentosa (Maguiness, Hoffman, McCalmont & Frieden, 2010).

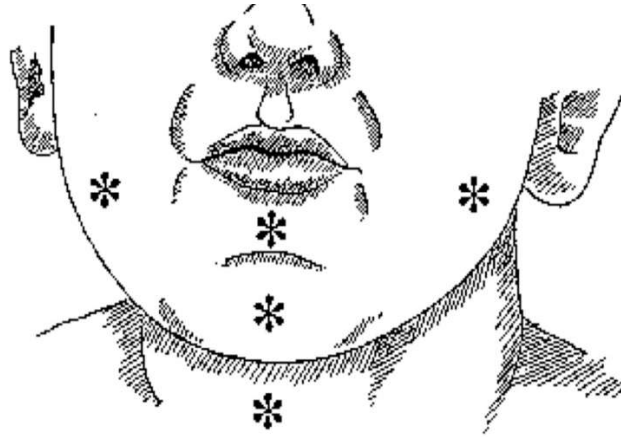
O sangramento é a segunda complicação mais comum dos hemangiomas e, geralmente, é secundário em relação à ulceração. O tratamento muitas vezes não é necessário, especialmente quando não está associado à ulceração. É facilmente controlado por pressão. Quando o sangramento é superior ao normal, ou está associado à ulceração, o tratamento passa pela embolização e a excisão cirúrgica com o controlo da ulceração (Connelly, Vieira, Price & Waner, 2009; Drolet *et al.*, 2012).

No que respeita ao envolvimento das vias aéreas, estas são maioritariamente afetadas por hemangiomas infantis segmentares do compartimento inferior da face, frequentemente denominada de “distribuição de barba”, e afetam zonas como a zona peri-auricular, a mandíbula, o lábio inferior, o mento e a zona anterossuperior do pescoço (Figura 14).

Os hemangiomas segmentares podem ou não ser acompanhados de lesões cutâneas. Os hemangiomas infantis, durante as primeiras 6 a 12 semanas, sejam supra ou subglóticos, apresentam geralmente os estridores inspiratório e expiratório bifásicos progressivos na fase proliferativa. As crianças afetadas também podem desenvolver rapidamente a respiração ruidosa ou um choro rouco. Os pacientes que apresentam este tipo de complicações têm a indicação para o tratamento precoce e multidisciplinar com a intervenção de um otorrinolaringologista (Haggstrom *et al.*, 2011; Adams & Ricci, 2017).

Em bebés com hemangiomas infantis na zona da barba, e com envolvimento das vias aéreas, podem apresentar dificuldades na alimentação e défices nutricionais que afetam o crescimento da criança. Em alguns casos, a ulceração é acompanhada de dor intensa e pode causar dificuldades na deglutição (Haggstrom *et al.*, 2011).

Para o tratamento destes hemangiomas é utilizado propranolol em altas doses por um período de tempo ligeiramente superior ao normal (Haggstrom *et al.*,2011).



*Figura 14- Distribuição na zona da barba dos hemangiomas infantis (adapatado de Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).*

No que respeita à deficiência ocular e outras complicações oculares, os hemangiomas peri-orbitais, que sejam suficientemente grandes, podem ocluir o eixo visual e causar dificuldades oculares por pressão directa do hemangioma em proliferação, tais como a exoftalmia, o estrabismo, a ptose e a proptose. Uma das principais causas de cegueira evitável em crianças é a ambliopia por privação de estímulo causada pela obstrução do hemangioma (Tavakoli *et al.*, 2017).

Apesar de rara, a insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer em bebés com hemangiomas infantis grandes como resultado do desvio arteriovenoso de um grande volume de sangue através da lesão. Essa complicação foi relatada em lactentes com grandes hemangiomas infantis cutâneos, hemangiomas congénitos e hemangiomas hepáticos difusos ou multifocais. Os sintomas incluem a dificuldade na alimentação, o crescimento deficiente, o sopro cardíaco ou a hepatomegalia. O comprometimento cardíaco geralmente melhora com o tratamento da insuficiência cardíaca e do hemangioma infantil (Horii *et al.*, 2009).



As lesões difusas do fígado também podem estar associadas a hipotireoidismo de consumo grave causado pelo excesso de produção de iodotironina desidrase tipo 3 (Horii *et al.*, 2009).

### 3.1.6 Síndromes Associadas aos Hemangiomas Infantis

Os hemangiomas infantis podem estar associados a um conjunto de anomalias congénitas e de síndromes. A síndrome de PHACE é a mais comum. É caracterizada pela associação de hemangiomas infantis de grandes dimensões, segmentares, geralmente localizados na face ou na região cervicofacial, com outras anomalias estruturais e de desenvolvimento (Garzon *et al.*, 2016).

As características mais representativas desta síndrome incluem as malformações da fossa posterior, o hemangioma, as anomalias arteriais, a Ccoarctação da aorta e outros defeitos cardíacos, as anormalidades oculares e as malformações esternais, as quais dão origem ao acrónimo PHACE (Rotter *et al.*, 2018).

O espectro de anomalias na síndrome PHACE traduz-se na relação ipsilateral entre estas anomalias e os hemangiomas infantis. Tal espectro sugere fortemente que um defeito de desenvolvimento em um momento crítico na embriogénese dá origem a resultados de desenvolvimento semelhantes. O momento preciso em que ocorre na síndrome de PHACE é especulativo, mas tanto os padrões anatómicos dos hemangiomas infantis, tal como as várias anormalidades estruturais associadas, indicam mudanças no início do primeiro trimestre (provavelmente nas primeiras três a doze semanas de gestação), antes ou durante a vasculogénese, sendo predominantemente uma vasculopatia congénita (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015; Rotter *et al.*, 2018).

De facto, muitas das características apresentadas podem ser explicadas como eventos a jusante de arteriopatias com isquémia resultante e tem colocado como hipótese o fato de a displasia vascular poder ser um evento-chave ou mesmo primário na patogénese da síndrome de Phace (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015; Rotter *et al.*, 2018).

A síndrome de PHACE é observada em 2% a 3% dos casos de hemangiomas infantis. É mais comum em meninas (9:1), mas em contraste com o hemangioma infantil é mais

comum em recém-nascidos a termo com peso normal ao nascer. É considerada um dos distúrbios vasculares neurocutâneos mais frequentes na infância (Rotter *et al.*, 2018).

De acordo com vários estudos, quando o hemangioma infantil se desenvolve na face e é segmentar ou apresenta dimensões consideráveis (igual ou superior 22 cm), a probabilidade de estar associado à síndrome PHACE é de 20% a 31%. O hemangioma infantil, quando está associado à síndrome de PHACE, na maioria dos casos, apresenta anomalias cerebrovasculares (83% a 91%) e defeitos cardíacos (41% a 67%) como as suas manifestações mais comuns (Garzon *et al.*, 2016; Rotter *et al.*, 2018).

As anomalias cerebrovasculares são as características extracutâneas mais comuns da síndrome de PHACE. A anormalidade arterial mais comum nesta síndrome é a disgenesia da circulação anterior, particularmente dentro da carótida interna (Rotter *et al.*, 2018).

As anomalias neuroanatômicas e cerebrovasculares observadas nesta síndrome podem levar a uma série de sequelas neurológicas, incluindo os atrasos motores e da fala, as convulsões, as enxaquecas, os acidentes vasculares cerebrais e a perda auditiva (condutiva ou neurossensorial). Também tem sido relatada particularmente quando o hemangioma infantil envolve o ouvido e/ou o couro cabeludo peri-auricular, o que pode estar relacionado com a presença do hemangioma infantil intracraniano ipsilateral, com o envolvimento e o comprometimento do ouvido interno (Metry *et al.*, 2009; Siegel *et al.*, 2012).

Em crianças com esta síndrome, cujo o hemangioma infantil encontra-se na zona peri-auricular, sugere-se a avaliação e o diagnóstico através da ressonância e audiometria (Metry *et al.*, 2009; Siegel *et al.*, 2012).

Os acidentes vasculares cerebrais em crianças têm uma etiologia multifatorial. Os pacientes com a síndrome de PHACE têm vários fatores de risco, como a possível estenose e a oclusão vascular, com a consequente redução do fluxo sanguíneo e o tromboembolismo relacionados potenciais lesões arteriais cardíacas e supra-aórticas (Rotter *et al.*, 2018).

As segundas características extracutâneas da síndrome de PHACE são as anomalias cardíacas. Os defeitos que envolvem o arco aórtico e os vasos braquiocefálicos são bastante comuns. Observa-se uma ampla variedade de lesões, como as anomalias do arco aórtico ou atrial e os defeitos do septo ventricular, do ducto arterioso patente e, raramente, a cardiopatia congênita complexa (Siegel *et al.*, 2012).

A maior parte das lesões cardíacas têm origem na artéria subclávia com ou sem anel vascular. Porém, a principal característica é a coarctação da aorta que difere da coarctação clássica na medida em que ocorre em uma localização mais proximal. Geralmente envolve as artérias que alimentam as extremidades superiores e afeta segmentos mais longos, o que pode impedir a detecção com base em um gradiente de pressão arterial entre as extremidades superior e inferior. As anomalias cardíacas, tal como a coarctação da aorta, o arco aórtico direito e a origem aberrante das artérias braquiocefálicas, especialmente da artéria subclávia direita, as quais se traduzem em características da síndrome de PHACE, são incomuns e graves e muitas vezes requerem reparo cirúrgico (Metry *et al.*, 2009).

Outra síndrome associada ao hemangioma infantil é a denominada síndrome Lombar que inclui um hemangioma infantil da zona inferior do corpo e outros defeitos cutâneos, anomalias urogenitais mielopatias, deformidades ósseas, malformações anorretais, anomalias arteriais e renais. Pode ser considerada como uma variante inferior da síndrome de PHACE. É mais rara e apresenta complicações menos graves que a síndrome de PHACE (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

### **3.1.7 Abordagem Clínica dos Hemangiomas e seu Tratamento**

Temos referido neste estudo que a maioria dos hemangiomas dispensa qualquer tipo de intervenção farmacológica e cirúrgica, sendo a abordagem mais comum o acompanhamento e a monitorização da lesão durante toda infância (geralmente até aos sete anos de idade).

No entanto, o curso clínico destas lesões pode se alterar e exigir tratamento, ainda que muitas vezes a intervenção se realize para impedir o crescimento e progressão da lesão,

reduzir as complicações e, desta forma, evitar outras preocupações, inclusive psicossociais (Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

As indicações para a intervenção incluem o tratamento de emergência de complicações potencialmente ameaçadoras à vida, o tratamento urgente do comprometimento funcional existente ou iminente ou da dor ou sangramento, a avaliação para identificar as anomalias estruturais potencialmente associadas e o tratamento eletivo para reduzir a probabilidade de desfiguração a longo prazo ou permanente (Maguiness & Frieden, 2010; Darrow, Greene, Mancini, & Nopper, 2015).

A decisão de intervir é baseada nos riscos, benefícios e alternativas associados a cada lesão, método de tratamento, momento e potencial de cada intervenção. O consentimento informado e adequado da família é fundamental para alcançar uma relação médico-paciente satisfatória, bem como um bom resultado terapêutico.

Uma vez tomada a decisão de intervir, a segunda consideração consiste em definir a opção terapêutica mais apropriada a cada caso, visto que não parece existir fórmula ou algoritmo que resolva facilmente todos os fatores nesta decisão. Por isso, o plano de tratamento é personalizado para cada paciente.

Fatores relevantes incluem a idade e a condição médica do paciente, a fase de crescimento, a localização e o tamanho da lesão ou lesões, o grau de envolvimento da pele, a gravidade da complicação e a urgência da intervenção, o potencial para as consequências psicossociais adversas, a preferência parental e a experiência clínica (Leonardi-Bee, Batta, O'Brien & Bath-Hextall, 2012).

Para o tratamento dos hemangiomas, podem ser usados fármacos tanto sistêmicos como tópicos. Os agentes tópicos são geralmente utilizados para hemangiomas infantis de pequenas dimensões, mais superficiais ou aqueles para os quais a terapia sistêmica é contra-indicada. A terapia sistêmica é geralmente iniciada para grandes hemangiomas infantis, isto é, aqueles com alto risco de comprometimento funcional ou estético, bem como hemangiomas recidivantes (Maguiness & Frieden, 2010; Leonardi-Bee, Batta, O'Brien & Bath-Hextall, 2012).

Entre as opções farmacológicas de tratamento dos hemangiomas infantis destacam-se os corticosteroides, os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, o interferão- $\alpha$ , os agentes antiangiogênicos, o imiquimod (imidazoquinolina 5%), a vincristina, a terapia com laser e a cirurgia (Leonardi-Bee, Batta, O'Brien & Bath-Hextall, 2012).

No que respeita aos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, o propranolol é o fármaco usado como tratamento de primeira linha. Este reduz rápida e significativamente as lesões. Esta redução é conseguida principalmente durante as primeiras vinte semanas de tratamento, sendo igualmente eficaz em hemangiomas segmentares e localizados. Tal como se verifica quanto aos corticosteróides sistémicos, o propranolol parece estabilizar os hemangiomas infantis na fase de crescimento. Pode também ser eficaz após a fase involutiva (Laranjo *et al.*, 2013).

O mecanismo de ação nos hemangiomas infantis permanece desconhecido, mas pensa-se que atua através da vasoconstrição, da inibição da angiogênese (via supressão de VEGF-A e da desregulação das MMPs e da interleucina 6 [IL-6]), da regulação do sistema renina-angiotensina e da inibição da produção de óxido nítrico.

Por outro lado, foram identificados receptores  $\beta$ -adrenérgicos nas células endoteliais capilares em proliferação dos hemangiomas infantis e nos fatores de crescimento das células endoteliais vasculares, que são elevados em hemangiomas infantis de crescimento rápido e são suprimidos na presença de bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos. Tem sido sugerido que o propranolol pode evitar a diferenciação de células-tronco dos hemangiomas infantis em células endoteliais ou pericitos, reduzir a contratilidade dos pericitos e promover a adipogênese (Pan, Li, Guo, Huang, & Gao, 2015).

As melhorias são visíveis na maioria dos pacientes passados três meses após o início do tratamento. O propranolol é administrado por via oral entre 1 a 3,4 mg/kg por dia dividido em duas ou três doses. O tempo do tratamento varia amplamente de três a mais de doze meses até ao início da regressão ou até à resolução completa da lesão.

Recomenda-se a monitorização da pressão arterial de uma a duas horas antes do começar o tratamento e de uma a três horas depois do início do tratamento, que correspondem ao

pico de ação do propranolol. Esta recomendação é também válida após cada aumento de dosagem, (a medicação deve ser igual ou superior a 0.5 mg/kg por dia) para prevenir a ocorrência da taquicardia sinusal (Starkey & Shahidullah, 2011; Laranjo *et al.*, 2013; Raphael *et al.*, 2014).

Os efeitos colaterais mais frequentes associados à terapia com propranolol são os distúrbios do sono, as manchas e a frieza nas extremidades devido à vasoconstrição periférica. Também são encontrados efeitos cardíacos adversos tais como a bradicardia e a hipotensão, ambos geralmente assintomáticos e que não requerem intervenção. Complicações menos comuns incluem o broncoespasmo e a hipoglicemia. Esta última tem o potencial de induzir convulsões (Starkey & Shahidullah, 2011; Giachetti, Sojo & García-Mónaco, 2013).

O propranolol está contra-indicado em situações de choque cardiogénico, de bradicardia, de hipotensão, de bloqueio cardíaco maior do que o primeiro grau, de insuficiência cardíaca, de asma brônquica e de hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou qualquer um dos seus componentes (Starkey & Shahidullah, 2011; Laranjo *et al.*, 2013; Drolet *et al.*, 2017).

Antes da descoberta da eficácia terapêutica do propranolol no tratamento dos hemangiomas infantis, vários outros agentes, tais como a vincristina, o interferão- $\alpha$  e a imiquimod foram utilizados na tentativa de otimizar a eficácia e a segurança.

Infelizmente, os efeitos adversos desses agentes limitam sua utilidade e geralmente são reservados ao tratamento de lesões recidivantes. A vincristina é usada para lesões associadas ao fenómeno de kassaback-Merrit.

Entretanto, estas lesões são hemangioendotelioma kaposiforme e angioma tufado e não propriamente hemangiomas infantis. As mesmas estão associadas a riscos potenciais de irritação e neurotoxicidade. O interferão- $\alpha$  e o imiquimod, apesar de eficazes no tratamento dos hemangiomas infantis, estão associados a uma taxa indesejável de complicações (Darrow, Greene, Mancini & Nopper, 2015).

No que tange aos corticosteroides, o mecanismo de ação dos esteróides na regressão dos hemangiomas ainda não está, em grande parte, completamente elucidado. Vários estudos sugerem que têm efeito tanto na vasculogênese como na adipogênese.

Os esteróides inibem o crescimento de novos vasos em biópsias humanas e na neovascularização mediada por IL-6, na expressão de proteínas pro-angiogênicas (incluindo o VEGF-A), no receptor ativador do plasminogênio uroquinase, na proteína quimiotática de monócitos-1 e nas MMP-1 de células-tronco humanas.

Além disso, os glicocorticoides inibem o efeito de diferenciação anti-adipocitária do fator pré-adipócito e promovem a adipogênese, aumentando a expressão do receptor ativado por proliferador de peroxissoma. Este fenômeno explica o desenvolvimento dos resíduos fibrosos durante a involução dos componentes vasculares dos hemangiomas infantis (Prasetyono & Djoenaed, 2011).

Os corticosteróides podem ser administrados intralesionalmente ou topicamente. A aplicação intralesional está reservada a lesões pequenas e localizadas. Nos hemangiomas infantis grandes e difusos, a administração intralesional não é muito eficaz devido ao risco de causar efeitos adversos sistêmicos, já que a quantidade administrada tende a ser proporcional ao tamanho da lesão. Em hemangiomas infantis difusos é difícil distribuir uniformemente o fármaco (Prasetyono & Djoenaed, 2011; Leonardi-Bee, Batta, O'Brien & Bath-Hextall, 2012).

Em lesões planas, a injeção intralesional superficial de esteróides acarreta um risco aumentado de complicações localizadas envolvendo a pele e os tecidos adjacentes. Entretanto, quando a lesão é corretamente selecionada e avaliada, muitos autores consideram a injeção intralesional de corticosteróides como uma intervenção eficaz dada a sua eficácia, segurança e baixa frequência de efeitos adversos sistêmicos relatados em doses baixas (2-3mg/Kg) (Prasetyono & Djoenaed, 2011; Leonardi-Bee, Batta, O'Brien & Bath-Hextall, 2012).

As complicações locais dos corticosteróides intralesionais incluem a atrofia dérmica e/ou a hipopigmentação (3%). Os efeitos adversos sistêmicos, incluindo a característica

da supressão adrenal, podem ocorrer quando doses muito grandes de esteróides intralesionais são administradas (ou seja,  $\geq 5$  mg/kg).

Uma complicação mais grave da corticoterapia intralesional ocorre nas lesões da pálpebra superior com o relato de alguns casos de embolização da retina após a injeção de corticosteróides. Esta complicação resulta provavelmente de uma combinação de altas pressões injetáveis, as quais provocam um fluxo retrógrado do fármaco das pálpebras em direção ao ápice da órbita, e do volume excessivo da injeção (Prasetyono & Djoenaed, 2011; Leonardi-Bee, Batta, O'Brien & Bath-Hextall, 2012).

O laser foi amplamente usado antes da descoberta do propranolol, mas, devido a profundidade de penetração limitada (menos de 2 mm), este tratamento mostrou-se útil em lesões superficiais, mas com eficácia relativamente baixa em lesões profundas. A terapia com laser pode ter um papel no tratamento de hemangiomas infantis não proliferativos, especialmente quando combinada com outras terapias ou em lesões ulceradas resistentes a outros tratamentos (Maguiness & Frieden, 2010).

A terapia com laser está indicada nas seguintes situações (Zheng *et al.*, 2013):

- Hemangiomas infantis faciais superficiais iniciais;
- Hemangiomas infantis compostos, de modo a evitar danos na pele pela ulceração;
- Ulceração refratária;
- Telangiectasia residual significativa ou hemangioma infantil simples persistente.

As indicações para cirurgia dos hemangiomas durante a infância estão limitadas às seguintes:

- Falha ou contra-indicação à farmacoterapia;
- Envolvimento focal em uma área anatomicamente favorável para ressecção; e
- Probabilidade elevada de que a ressecção será necessária e a cicatriz será a mesma, independentemente do momento (Daramola *et al.*, 2011).

Durante a involução, a cirurgia pode ser indicada para excisão de tecido fibroso e gorduroso residual, a ressecção de cicatrizes, o excesso de pele e/ou a reconstrução de estruturas danificadas. Quanto à altura de intervenção, esta depende de fatores como a idade do paciente, a localização, o grau de deformidade e o estágio em que o tumor se



encontra. A intervenção cirúrgica é razoável após os quatro anos de idade, porque nessa idade a autoestima e a memória de longo prazo começam a formar-se e o tumor terá completado a maior parte de sua involução (Hochman, 2017; Nair, 2018)

Certas localizações anatómicas apresentam desafios específicos para o médico, tais como os hemangiomas da hélice auricular e da ponta nasal que envolvem pele que não se move bem sobre a cartilagem subjacente e é difícil de substituir. As lesões do lábio que se estendem para fora do vermelhão podem exigir o restabelecimento do bordo vermelhão e os contornos labiais naturais. A cirurgia em zonas como as pálpebras, a comissura oral e a genitália também acarretam um risco de comprometimento funcional do próprio procedimento (Hochman, 2017).

O tratamento dos hemangiomas infantis evoluiu consideravelmente na última década. A descoberta da resposta dos hemangiomas aos  $\beta$ -bloqueadores sistêmicos, embora não totalmente clara, expandiu as opções terapêuticas para esses tumores. O timolol – um  $\beta$ -bloqueador tópico – e mostrou-se promissor como uma terapia potencial para lesões superficiais (Mata *et al.*, 2016).

Embora a maioria dos hemangiomas infantis regredam sem tratamento, outros claramente necessitam de intervenção médica ou cirúrgica. É importante que os médicos se mantenham informados sobre os avanços terapêuticos destes tumores, uma vez que, tanto as várias abordagens disponíveis, como as respectivas as indicações, estão sujeitas a mudanças constantes. Quando as complicações são prováveis ou o limite para a intervenção é incerto, cabe ao profissional fazer o encaminhamento para um especialista experiente ou um centro de anomalias vasculares multidisciplinar de modo que os pacientes sejam tratados de forma correta e precoce.

Dentro dos tumores vasculares destacam-se também os angiomas tufados e o hemangioendotelioma kaposiforme.

### **3.1.8 Angioma Tufado**

O angioma tufado, descrito pela primeira vez por Nakagawa em 1949 como angioblastoma, é um tumor benigno e raro caracterizado pela proliferação angiomatosa

lenta. É comum em crianças e adultos jovens. 25% são congênitos e tendem a aparecer no primeiro ano de vida (Prasuna & Rao, 2015).

Tal como os hemangiomas infantis, os angiomas tufados têm predileção pela zona da cabeça e do pescoço e membros superiores, afetando predominantemente a pele e tecido subcutâneo. Podem aparecer na cavidade oral através de placas e máculas eritematosas que variam entre 2 a 10 cm. Também podem ser acompanhados de dor e sensibilidade, ficando associados a hiperidrose e hipertricose. Não têm predileção por sexo ou raça, são de regressão espontânea e, quando esta não acontece, o tratamento passa por corticosteróides tópicos, terapia com laser ou cirurgia (Prasuna & Rao, 2015).

Os angiomas tufados apresentam três padrões clínicos diferentes: os angiomas tufados sem complicações, os angiomas tufados sem trombocitopenia, mas com coagulopatia crônica, e os angiomas tufados complicados pelo fenómeno de Kasabach-Merritt com trombocitopenia. Destes, o primeiro padrão é o mais comum (Osio *et al.*, 2010; Martinez *et al.*, 2014).

O fenómeno ou síndrome de Kassaback-Merrit, geralmente associado aos angiomas tufados, foi definido pela primeira vez em 1940 como um risco de púrpura trombocitopénica, ocorrendo no contexto de um hemangioma muito antes da distinção dos tumores vasculares das malformações vasculares. Esta síndrome é caracterizada pela trombocitopenia profunda sustentada, algumas vezes acompanhada por anemia hemolítica microangiopática e o consumo secundário de fibrinogénio e fatores de coagulação.

O dito fenómeno difere da coagulopatia crónica de consumo, na qual a contagem de plaquetas é normal ou apenas ligeiramente diminuída, mas o fibrinogénio e os níveis dos fatores de coagulação são baixos. No entanto, percebeu-se que o fenómeno de Kassaback-Merrit não é causado pelo hemangioma infantil comum, mesmo quando muito grande, mas sim se trata de uma complicação de dois (provavelmente sinónimos) tumores vasculares que se sobrepõem histologicamente: o angioma tufado e o hemangioendotelioma kaposiforme (North, 2018).

Histologicamente, os angiomas tufados apresentam tufo de capilares fortemente compactados, caracteristicamente circundados por um vaso em forma de meia-lua crescente, na derme e no tecido subcutâneo, com uma distribuição em “bala de canhão” (Osio *et al.*, 2010).

### **3.1.9 Hemangioendotelioma Kaposiforme**

O hemangioendotelioma kaposiforme é um tumor localmente agressivo que se assemelha bastante ao angioma tufado clínica e histologicamente. É comum em crianças e adultos jovens e normalmente está associado ao fenómeno de Kasabach-Merritt em 70% dos casos. Tal como o angioma tufado, afeta a pele e o tecido subcutâneo, com possível envolvimento de tecidos profundos. Os hemangioendoteliomas são caracterizados por lesões infiltrativas e mal definidas compostas por nódulos frequentemente coalescentes de células endoteliais fusiformes, de eritrócitos com lúmen alongados em torno de “ninhos” epitelioides enriquecidos em pericitos circundantes aprisionando microtrombos ricos em plaquetas. Nestas lesões são também encontrados depósitos de hemossiderina, extravasamento, eritrócitos fragmentados, glóbulos hialinos (que podem ser proeminentes) e vasos linfáticos crescentes dilatados ao redor da lesão (Liu *et al.*, 2015; Goss & Greene, 2017).

## **3.2 Malformações Vasculares**

As malformações vasculares propriamente ditas, tal como o nome indica, incluem um conjunto de patologias que envolvem predominantemente estruturas vasculares. Em contraste com os hemangiomas, que são verdadeiras neoplasias com proliferação celular anormal, as malformações vasculares, por outro lado, são compostas por canais anormalmente formados dentro de um aparato vascular revestidos por células endoteliais com *turnover* celular normal. Resultam de erros de desenvolvimento durante a embriogénese, tais como os processos de sinalização anormais que controlam a apoptose, a maturação e o crescimento das células vasculares. Estes erros levam à persistência das células do plexo vascular com um certo grau de diferenciação (Cox, Bartlett, & e Lee, 2014).

As malformações vasculares são divididas em quatro grupos: malformações simples, malformações combinadas, malformações dos vasos principais denominados e malformações associadas à outras anomalias. As malformações simples são ainda subdivididas em alto fluxo e baixo fluxo (Cox, Bartlett, & e Lee, 2014)

As malformações simples, sobre as quais falaremos a seguir, são compostas por um único tipo vaso, sejam capilares, vasos linfáticos ou veias, que dão origem a malformações capilares, linfáticas e venosas, respectivamente.

### **3.2.2 Malformações Capilares**

As também conhecidas como “manchas de vinho do porto” (*port-wine stains*) afetam os capilares da pele e apresentam-se como máculas isoladas, de dimensões variáveis e com coloração que varia entre o rosa e púrpura. Geralmente estão presentes no nascimento e persistem durante toda vida (Colletti *et al.*, 2014).

As malformações capilares afetam 0.5% da população, com predileção pela zona da cabeça e pescoço, e tendem a encontrar-se na distribuição do nervo trigêmeo, especialmente na distribuição oftálmica (V1) e maxilar (V2), tal como podemos verificar na figura 15 (Foley & Kulungowski, 2015).



*Figura 15 - Distribuição das malformações capilares  
(adaptado de Waelchli et al., 2014)*

Com o crescimento, as manchas tendem a alterar-se adquirindo uma aparência grossa e mais escura e podem causar alterações nas estruturas adjacentes (incluindo estruturas ósseas) e, desta forma, comprometer estética e funcionalmente a área envolvente. As lesões que aparecem na área V1 merecem especial atenção devido ao possível

comprometimento do sistema nervoso e estão associadas ao envolvimento leptomeníngeo e aos consequentes transtornos convulsivos, o que justifica uma avaliação para síndrome de Sturge-Weber, ou seja, um diagnóstico diferencial (Colletti *et al.*, 2014; Cox, Bartlett, & Lee, 2014).

Atualmente não existe um meio específico para diagnóstico das malformações capilares, mas recomenda-se a ressonância magnética para descartar o envolvimento do sistema nervoso central, especialmente quando há envolvimento da área V1 (Colletti *et al.*, 2014).

As malformações capilares são lesões benignas e geralmente não requerem tratamento. As lesões pequenas dispensam qualquer tipo de intervenção. Quando estamos perante lesões grandes e com potencial para causar complicações a nível estético e funcional, recomenda-se terapia com laser, nomeadamente a fotocoagulação a laser (580 a 595 nm). Recomenda-se que o tratamento seja iniciado precocemente, idealmente antes dos seis meses de vida. As intervenções cirúrgicas são reservadas para lesões redicivantes e que causam grandes alterações morfológicas (Colletti *et al.*, 2014; Cox, Bartlett, & e Lee, 2014).

### **3.2.3 Malformações Venosas**

As malformações venosas consistem em malformações vasculares mais comuns, que afetam entre 1% a 4% dos recém-nascidos. Clinicamente apresentam-se como lesões azuis, moles e compressíveis, e tendem a aumentar de volume com aumento da pressão venosa, como por exemplo quando se realiza a manobra de valsava com esforço. Isto é, são lesões dependentes, uma vez que expandem e contraem de acordo com a posição do paciente. O seu crescimento é proporcional ao crescimento da criança e aumentam de volume sob a influência de factores traumáticos, infecciosos e alterações hormonais, como na gravidez e na puberdade. As malformações venosas são esporádicas e localizadas com igual predileção pela região cabeça e pescoço, seguida de tronco e membros (Foley & Kulungowski, 2015).

As malformações venosas são compostas por massas de veias e vénulas de diferentes dimensões revestidas de uma única camada endotelial. Devido ao fluxo sanguíneo lento

através dos vasos malformados, existe uma grande predisposição à trombose, formando flebólitos que são patognomônicos e, quando calcificados, podem ser visíveis no exame radiográfico (Cox, Bartlett, & e Lee, 2014; Foley & Kulungowski, 2015).

Para o seu diagnóstico, frequentemente recorre-se ao ultrassom como exame de primeira linha. A ressonância magnética é um exame útil nestas lesões, na medida que permite visualizar a sua extensão. Outro exame para diagnóstico destas lesões consiste na angiografia, sendo esta especialmente útil para identificar lesões profundas e pequenas. Para além destes exames, frequentes vezes é necessário um hemograma completo do paciente, já que pacientes portadores destas lesões apresentam um risco aumentado de coagulopatia intravenosa localizada (Foley & Kulungowski, 2015; Seront, Vikkula & Boon, 2018).

As características clínicas das malformações venosas são altamente variáveis e vão desde pequenas e assintomáticas varicosidades às lesões cervicofaciais maciças. As malformações venosas, para além da desfiguração que podem causar, também induzem comorbidades funcionais com complicações potencialmente fatais (Seront, Vikkula, & Boon, 2018).

Para o tratamento das malformações venosas existem várias abordagens terapêuticas, incluindo a cirurgia, a fotocoagulação a laser, a escleroterapia e, mais recentemente, os fármacos sistémicos. As lesões superficiais e pequenas geralmente respondem positivamente a um único tratamento. Já as malformações venosas profundas e infiltrativas representam um desafio médico e requerem uma abordagem multidisciplinar (Seront, Vikkula, & Boon, 2018).

### 3.2.4 Malformações Linfáticas

As malformações linfáticas são tradicionalmente definidas como linfangiomas, apesar de serem lesões benignas sem atividade mitótica endotelial. As malformações linfáticas são lesões congénitas que resultam de um erro na embriogénese do sistema linfático. São caracterizadas como bolsas ou vesículas revestidas por células endoteliais preenchidas por líquido linfático. Estão presentes no nascimento e são mais comuns na pele e no tecido subcutâneo, podendo envolver os tecidos moles, os ossos e as vísceras mais profundas. O crescimento das malformações linfáticas é proporcional ao crescimento da criança, com períodos de expansão e contração dependendo da quantidade de linfa presente, da inflamação ou do sangramento (North, 2018).

Clinicamente, as malformações linfáticas apresentam-se como nódulos em forma de cúpula vermelhos, como resultado do sangramento intralesional, ou acinzentados. 75% das malformações linfáticas localizam-se na região cervicofacial e, de acordo com o tamanho do lúmen linfático, são classificadas em macrocística (>2cm), microcística (<2cm) e mistas como podemos constatar na figura 15 (Foley & Kulungowski, 2015).

As malformações linfáticas macrocísticas são as mais frequentes na região do pescoço, não afetam a face média nem a cavidade oral e podem aumentar de volume significativamente, levando à distorção anatómica das estruturas envolventes, especialmente dos tecidos moles e dos ossos da face. Quanto à sua localização, podem ser unilaterais ou bilaterais, sendo as unilaterais mais frequentes e o lado esquerdo mais afetado (Figura 16) (Foley & Kulungowski, 2015; Sjogren, Arnold, Skirko & Grimmer, 2017; North, 2018).

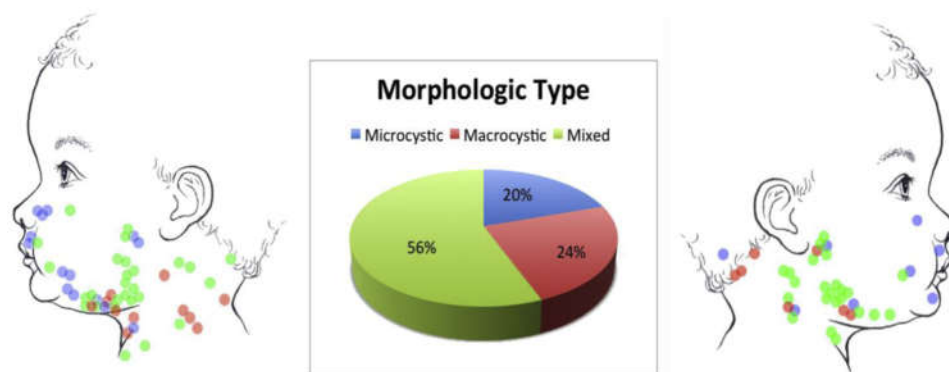


Figura 16- Classificação das malformações linfáticas. A verde: lesões mistas; A azul: lesões microcísticas; A vermelho: lesões macrocísticas (adaptado de Sjogren, Arnold, Skirko & Grimmer, 2017).

### 3.2.5 Diagnóstico

As malformações linfáticas vão desde as lesões pequenas, discretas e localizadas a entidades extensas com envolvimento de vários tecidos. Regra geral, são clinicamente óbvias e dispensam meios imagiológicos complementares. Quando o diagnóstico clínico não é claro, os meios auxiliares mais usados são a ultrassonografia como meio de primeira linha, que permite identificar a aparência cística da lesão. A ressonância permite verificar a extensão da lesão e diferenciá-las em micro ou macrocísticas, determinado a terapêutica para cada uma delas. A tomografia axial computadorizada, tal como a ressonância magnética, permite verificar a extensão da lesão e mostra lesões multicísticas, homogêneas e não invasivas, com baixa atenuação (Colbert *et al.*, 2014).

### 3.2.6 Tratamento

O tratamento das malformações linfáticas superficiais geralmente é sintomático, passando pelo controlo da dor e da compressão intraseional que pode causar sangramento, bem como a administração de antibióticos no caso de haver infeção. Quando há necessidade de intervenção, estão disponíveis uma variedade de tratamentos que variam desde métodos simples e relativamente não invasivos, tais como a aspiração e ablação por radiofrequência, até cirurgias avançadas. A escleroterapia é o tratamento de primeira linha e, tal como noutras malformações vasculares, a cirurgia está reservada para



lesões mais graves, embora no caso das malformações linfáticas a cirurgia é muitas vezes a única alternativa para conseguir a ressecção completa da lesão (Colberte *et al.*, 2014).

A escleroterapia, apesar de ser o tratamento de primeira linha, provoca danos endoteliais diretos com subsequente obliteração luminal e fibrose. O sucesso deste tratamento depende em parte da eficácia do agente esclerosante. Estão disponíveis vários agentes tais como o etanol puro, o tetradecil, o sulfato de sódio, a doxiciclina, o OK-432 e a bleomicina. Regra geral, o esclerosante de primeira linha é a doxiciclina para lesões macrocísticas, devido a eficácia e segurança que apresenta. Para o tratamento de lesões microcísticas o agente mais usado é a bleomicina, apesar de o seu mecanismo de ação nestas lesões não ser claro, acreditando-se, porém, que produza um processo inflamatório inespecífico que resulta em fibrose (Colbert *et al.*, 2014; Floey & Kulungowski, 2015; North, 2018).

A excisão completa da lesão pode ser considerada devido às possíveis complicações relacionadas com a própria lesão ou por razões estéticas. As lesões podem infectar e, em alguns casos, podem ser fatais se as vias aéreas estiverem comprometidas ou no caso de haver dificuldades para alimentar crianças pequenas. Infelizmente, 12 a 33% dos casos têm complicações pós-operatórias e 15 a 53% têm recorrência; frequentemente, a cirurgia radical exige que seja retirado tecido são adjacente (Colbert *et al.*, 2014).

As lesões vasculares da cabeça e do pescoço constituem um grupo complexo, tanto em termos de diagnóstico, como de tratamento, devido às semelhanças que apresentam, bem como à localização anatómica que ocupam, podendo causar injúrias aos tecidos envolventes e dificultar o tratamento. O tratamento é geralmente multidisciplinar e, como anteriormente descrito, depende muito do tipo, do estágio, da localização da lesão e da experiência médica. A maioria tem involução espontânea. No entanto, estão disponíveis vários tratamentos que têm como objetivo eliminar a lesão com danos mínimos sobre os tecidos adjacentes.

#### **4. Tumores e Malformações Vasculares e o Esqueleto Craniofacial**

As lesões vasculares afetam frequentemente os tecidos moles da região cervicofacial. As alterações ósseas decorrentes destas lesões são muito raras. Contudo, dependendo do tipo de lesão, da sua extensão e localização, as mesmas podem afetar o esqueleto craniofacial de diferentes maneiras (Aldridge *et al.*, 2012).

Os hemangiomas infantis raramente afetam estruturas ósseas na primeira década de vida e, quando ocasionalmente o fazem, os ossos da calvária (como o frontal e o parietal), bem como a coluna vertebral, são os mais afetados (Kaya *et al.*, 2014; Hishiyama, Isago & Ito, 2015). Já as malformações vasculares propriamente ditas podem afetar direta ou indiretamente estruturas ósseas adjacentes. Ou seja, o envolvimento ósseo pode ser um fenómeno primário ou secundário. Quando estamos perante o envolvimento ósseo primário, o osso é afetado diretamente, havendo expansão do mesmo a partir do seu interior. O envolvimento secundário ocorre quando a hipertrofia óssea se desenvolve devido ao aumento do fluxo sanguíneo e/ou linfático (Burke *et al.*, 2011).

As lesões vasculares, por norma, afetam os terços médio e inferior da face, sendo a mandíbula, a maxila e os ossos do nariz os mais afetados. Isto embora a literatura também descreva alterações nos ossos zigomáticos, no côndilo mandibular e na órbita. Estas alterações ósseas podem causar distúrbios como a assimetria facial, as lesões de cárie e a má oclusão, o que contribui para a incompetência labial que pode ou não ser acompanhada de dificuldades na fala e ainda causar preocupações estéticas. As malformações linfáticas, por exemplo, podem estar associadas alterações estruturais características, tais como a inclinação dos ramos mandibulares, o aumento dos ângulos goníacos e da altura facial e dento-alvolar anterior (Burke *et al.*, 2011; Aldridge *et al.*, 2012).

Entre as malformações que geralmente afetam o esqueleto craniofacial destacam-se as malformações venosas e as malformações linfáticas, sendo estas últimas mais comuns e com maior índice de complicações a nível do esqueleto craniofacial, tendo capacidade para modificar as estruturas ósseas em tamanho, densidade e forma.

As malformações venosas envolvem geralmente a cavidade oral, a mucosa jugal, o pescoço, as pálpebras, os lábios, o espaço parafaríngeo e o triângulo submandibular. Podem ainda afectar músculos mastigatórios, como o masséter, o temporal e a língua. Partindo da teoria de Moss (1960), que considera os músculos e tecidos moles como responsáveis pelo crescimento ósseo (força matriz/matriz funcional), este envolvimento da musculatura do sistema estomatognático pode ter efeitos secundários negativos, levando ao aparecimento de discrepâncias ósseas e à alteração da oclusão. Outros locais, tais como a fossa pterigopalatina e a fossa infratemporal, também podem ser afectados (Legiehn & Heran, 2008; Glade *et al.*, 2009; Seronto, Vikkula, & Boon, 2017).

O envolvimento craniofacial em si é mais comum na mandíbula do que nas restantes áreas. No terço inferior da face, as malformações venosas difundem-se em diferentes planos teciduais, envolvendo estruturas adjacente incluindo a pele, as glândulas, os músculos e os tractos respiratório e digestivo (Vardas *et al.*, 2011; Seronto, Vikkula, & Boon, 2017).

As lesões provocadas pelo envolvimento ósseo das malformações venosas incluem a assimetria facial, a exoftalmia e a poptose, nos casos em que há envolvimento da órbita. As lesões orais caracterizam-se pela falta de alinhamento dentário, dificuldades na fala, na mastigação e na deglutição, especialmente quando as vias aéreas são afectadas, o que pode causar apneia do sono (Seronto, Vikkula, & Boon, 2017).

Segundo Glade *et al.* (2009), na sua revisão retrospectiva sobre o diagnóstico e o tratamento das malformações venosas em crianças, concluiu-se que as malformações venosas localizadas na região cervicofacial apresentam os seguintes sintomas: distúrbios do crescimento (63%), dor (58%), dificuldades respiratórias (42%) e disfagia (32%).

Como anteriormente dito, quando localizadas na cavidade oral, as malformações venosas afectam frequentemente a língua e, devido ao crescimento expansivo da lesão, podem também causar macroglossia na maior parte dos casos. Isto afecta directamente a fala, a deglutição e a respiração, bem como a oclusão e o crescimento do esqueleto craniofacial. Isto é, as alterações que ocorrem na língua levam ao aparecimento de mudanças do esqueleto craniofacial, neste caso mais ao nível da mandíbula, causando alterações na posição dos côndilos que leva ao aparecimento de assimetrias do terço inferior da face,

prognatismo mandibular acompanhado de mordidada aberta anterior e incompetência labial (Park, Kim, Chung & Paeng, 2015).

Nestes casos em que se está perante um conjunto de lesões distintas, sequenciais e concomitantes, o definir do tipo de tratamento, bem como do tempo de intervenção, constitui um desafio clínico devido ao risco elevado de sangramento associado às lesões, que comprometem o tratamento da lesão em si, bem como das suas consequências, como a obstrução das vias aéreas, a macroglossia e o prognatismo mandibular (Park, Kim, Chung & Paeng, 2015).

Vários autores recomendam a embolização para reduzir as complicações intra-operatórias, como o sangramento. A utilização desta técnica é controversa devido ao risco de embolização de vasos pulmonares e cerebrais (Eliot & Castle, 2010). O tratamento conservativo continua a ser o mais indicado de modo a reduzir ou prevenir o aparecimento de complicações graves. Para as malformações venosas, a escleroterapia é o tratamento mais indicado e tem revelado alta eficácia e segurança, também por ser um tratamento pouco invasivo (Park, Kim, Chung & Paeng, 2015).

As malformações linfáticas, de todas as lesões anteriormente citadas, são as que frequentemente causam hipertrofia dos tecidos moles e duros, o que leva a alterações ósseas. Sjogren, Arnold, Skirko & Grimmer (2017), no seu estudo sobre a distribuição anatómica e cervicofacial das malformações linfáticas, identificaram três principais grupos anatómicos regionais com base na distribuição dos linfonodos: face dorsal e cavidade oral, submandibular e parótida e região cervical. Neste mesmo estudo concluíram que as malformações linfáticas são mais comuns na região submandibular e da parótida com prevalência de 47,5% (Cho *et al.*, 2016; Sjogren, Arnold, Skirko & Grimmer, 2017).

No que toca ao envolvimento ósseo, as malformações linfáticas, de acordo com a sua gravidade, são divididas em de baixo grau, moderadas e alto grau. As lesões de baixo grau raramente exibem alterações anatómicas. Já as de alto grau envolvem estruturas anatómicas, afetando especialmente o assoalho da boca, a língua, o pescoço e a orofaringe. Este envolvimento pode causar hemorragia das vesículas, cárie dentária, halitose, hipersalivação dificuldades na mastigação e deglutição e distúrbios da fala.

Devido a compressão exercida no mediastino, na faringe e na traqueia, é comum observar-se obstrução das vias aéreas e consequentemente dificuldades respiratórias (Teresa *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2011).

Quanto à oclusão, as malformações linfáticas de alto grau podem causar espessamento ósseo, sendo o córtex mandibular inferior muitas vezes afetado. Podem, inclusive, provocar deslocamento anterior do côndilo, logo, a mordida cruzada anterior (Teresa *et al.*, 2017).

As principais características observadas são a má oclusão de classes III e II (sendo a última menos frequente), o aumento da altura dento-alveolar facial anterior e da altura mandibular anterior, o espessamento do bordo inferior da mandíbula, o prognatismo mandibular e um ângulo goniáco obtuso. Este conjunto de alterações contribui para a alteração do perfil facial, o que tem implicações do ponto vista funcional, estético e psicossocial (Teresa *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2015; Delgado, Verma, Teresa & Super, 2017).

Outras características frequentemente encontradas incluem a hiperplasia mandibular, a hipertrofia facial ipsilateral, o espessamento do ligamento periodontal, a macroglossia, a glossoptose, as lesões de cárie, a gengivite e o deslocamento anterior relativo da maxila e da órbita (Teresa *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2011).

A etiologia das lesões ósseas permanece desconhecida, mas acredita-se que se devem essencialmente a dois fenómenos que atuam de forma combinada. As lesões vasculares infiltram-se directamente nas estruturas ósseas e levam ao espessamento e hipertrofia das mesmas, o que chamamos envolvimento primário ou directo. As lesões vasculares exercem um efeito de massa sobre as estruturas, alterando a posição, forma e contorno, ou seja, o envolvimento secundário. Os defeitos observados resultam da combinação destes dois fenómenos: o espessamento e a hipertrofia pela infiltração directa da lesão e as alterações na posição, forma e contorno pelo efeito de massa (Teresa *et al.*; Delgado, Verma, Teresa & Super, 2017).

Olhando para o caso aqui apresentado, um fato digno de nota seria o desvio da mandíbula para o lado contralateral ao da lesão que a paciente apresenta, o que pode ser consequência

do envolvimento ósseo, mas, tendo em conta que nos exames complementares não são visíveis alterações ósseas, isto leva-nos a crer que este desvio, muito provavelmente adaptativo da posição da mandíbula, anterior e lateral, seja consequência do efeito de massa exercido pela lesão na fase de crescimento.

## 5 Caso Clínico

### 5.1 Apresentação do Caso

Para o presente estudo propôs-se um caso clínico tendo por referência uma paciente do sexo feminino, com um ano e cinco meses de idade, gêmea heterozigótica, prematura e de baixo peso à nascença.

A paciente apresentou uma tumefação assintomática, de coloração acinzentada, com um ligeiro aumento da temperatura e semi-rígida à palpação, a qual se revelou compatível com um hemangioma ou um linfangioma na parótida esquerda que regrediu sem qualquer intervenção antes de completar um ano de idade

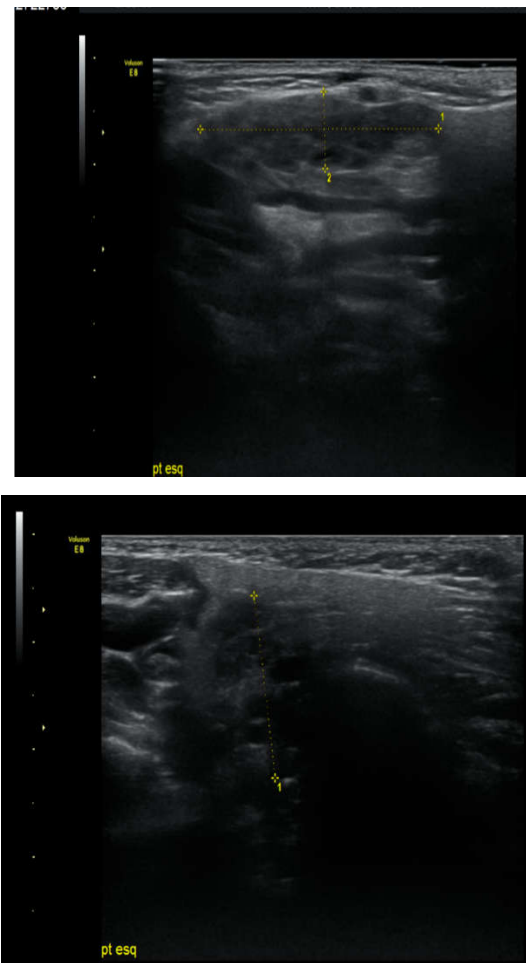
Como acima já se antecipou, o hemangioma infantil é o tumor mais comum da infância, com uma incidência estimada entre os 4% e os 10% de todos os lactentes e crianças. Os hemangiomas são caracterizados pela formação incompleta dos vasos sanguíneos revestidos por células endoteliais hiperplásicas. Geralmente estão presentes no nascimento ou aparecem nas primeiras semanas de vida, tendo um período evolutivo seguido de um período involução espontânea, que se pode prolongar até ao fim da infância. São frequentes em recém-nascidos prematuros, com baixo peso à nascença, sexo feminino e em caucasianos. Quanto aos fatores de risco maternos, incluem-se neles a idade materna avançada, a pré-eclâmpsia e os defeitos da placenta e as gestações múltiplas (Nair, 2018; Silva *et al.*, 2015).

O principal objetivo da análise do caso consiste em permitir a percepção da eventual relação entre as lesões vasculares da cabeça e pescoço, mais concretamente os hemangiomas infantis e má oclusão de classe III que a paciente apresenta, tendo como hipóteses:

H1 - A lesão vascular deu origem a má oclusão;

H0 - A lesão vascular não deu origem a má oclusão.

Para observação do caso, ao nível da realização de exames de diagnóstico, recorreu-se à ecografia das partes moles da região cervical esquerda da paciente. Através desta metodologia constatou-se que a glândula parótida apresentava um aumento de volume superior ao dobro da glândula contralateral, conforme segue (Figura 17)



*Figura 17 - Ecografia das partes moles do pescoço lado esquerdo.*

O referido aumento de volume deveu-se à presença de uma lesão polilobulada relativamente bem delimitada no espaço intraparenquimatoso. Também se observou uma aparente vascularização anômala intensa. Apesar de inconclusivo, este conjunto de achados sugeriu a existência de uma lesão de natureza vascular: hemangioma/ hemangioendotelioma intraparotídeo.

Ainda assim, a ecografia foi pouco conclusiva, o que levou a realização de um segundo exame que permitiu visualizar toda extensão da lesão, bem como das estruturas adjacentes. Optou-se pela ressonância magnética, que revelou igualmente um aumento de volume significativo da glândula com imagens serpiginosas em ausência de sinais de T1 e T2 correspondente à *Void Flow* conforme as imagens da figura 18.



Todos os achados revelaram uma lesão lobulada compatível com o hemangioma protóideo, tal como mostram as imagens que se seguem.

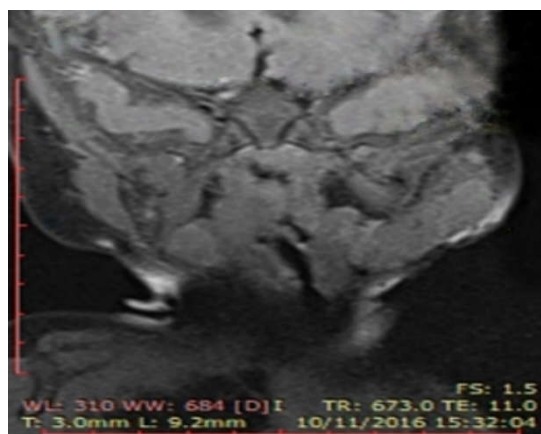


Figura 18 - Ressonância magnética da cabeça e do pescoço em plano frontal.

Um ano depois deste exame, constatou-se que a lesão regrediu, passando a medir apenas 33x7x17mm, envolvendo sobretudo o lobo superficial da glândula, com alguma componente do lobo profundo, e sem extensão extracapsular parotídea significativa.

Não se observaram sinais de agressividade locorregional, nem tão pouco ganglionares com critérios patológicos.

A restante glândula apresentou parênquima homogêneo sem outras lesões focais, dilatação canalicular ou litíase. Os achados revelaram uma lesão compatível com hemangioma ou linfangioma.

A avaliação restante do pescoço apresentou-se sem alterações significativas.

Após a regressão, a paciente apresentou uma discrepância dentomaxilar compatível com uma má oclusão de classe III (Figura 19) e um ligeiro desvio da mandíbula para o lado contralateral ao da lesão.



*Figura 19 - Paciente com má oclusão de classe III: hemangioma intraparotídeo do lado esquerdo (fotos originais).*

Na tabela a seguir (tabela 3), encontram-se descritas e as principais características dos hemangiomas e das malformações vasculares, bem como as características que lesão em causa apresenta, de modo a compararmos estes dados e chegarmos à uma conclusão.

<b>Características Clínicas</b>	<b>Hemangiomas Infantis</b>	<b>Malformações Vasculares</b>	<b>Caso Clínico</b>
Cor	Vermelho/azul púrpura/cinza	Vermelho/azul púrpura/cinza	Cinza
Temperatura	Elevada	Elevada	Elevada
Limites da lesão	Bem definida	Mal definidas	Bem definida
Localização frequente	Cabeça e pescoço	Cabeça e pescoço	pescoço
Evolução/regressão	Crescimento da lesão inversamente proporcional ao crescimento da criança, Regressão espontânea/tratamento	Crescimento da lesão diretamente proporcional ao crescimento da criança, regressão espontânea/tratamento	Espontânea
Exames imagiológicos	US-massa parenquimatosa de alto fluxo bem definida e com possível desvio. RM e TAC- Massas bem definidas com características de alto fluxo e intensidade de sinal médio em imagens ponderadas em T1 e alta intensidade de sinal	As malformações linfáticas aparecem geralmente como massas lobuladas, septadas com intensidade de sinal intermédia a decrescente nas imagens ponderadas em T1 e maior intensidade de sinal nas imagens	US-lesão polilobulada relativamente bem delimitada no espaço intraparenquimatoso com aumento da vascularização

	em imagens ponderadas em T2	ponderadas em T2. Níveis internos fluidos são comuns. As malformações linfáticas tendem a ser infiltrativas, penetrando os planos de gordura e envolvem múltiplos tecidos	
Complicações	Ulcerações, sangramento, desfiguração, complicações oculares, auditivas e das vias aéreas	Ulcerações, sangramento, desfiguração, complicações oculares, auditivas e das vias aéreas	Sem complicações
Tratamento	Monitorização, propanolol, laser, corticosteroides e cirurgia	Monitorização, propanolol, laser, corticosteroides e cirurgia	Monitorização
Diagnóstico diferencial	Malformações linfáticas, venosas, e capilares	Hemangiomas	Malformação linfática
Envolvimento ósseo	< 1 %	Possível	Possível
Envolvimento muscular e glandular	Sim (mamária, submandibular e parótida)	Sim (submandibular e parótida)	parótida

Tabela 3- Características clínicas dos hemangiomas e lesões vasculares

## 5.2 Abordagem das Hipóteses

Analisando o caso e as suas características, sugerimos soluções para o mesmo lembrando que não estamos perante qualquer diagnóstico definitivo para ambas as situações clínicas que a paciente apresenta.

No que toca a anomalias vasculares, seja um hemangioma ou linfangioma, tendo em conta a sua localização, e não esquecendo o curso clínico dos hemangiomas, a primeira abordagem clínica e única até a presente data baseou-se na monitorização da lesão que não apresentou complicações e apresenta reduções significativas de tamanho.

No entanto, e como já dito, a involução não representa necessariamente um retorno automático à normalidade e nem anula o risco de sequelas, especialmente quando localizado em zonas próximas a estruturas nobres. Por isso, entende-se recomendável que monitorização seja feita através de exames frequentes, sendo o mais adequado a ressonância magnética num intervalo de um em um ano e até aos sete anos de idade, que correspondem ao “tempo útil” dos hemangiomas.

Caso a lesão não apresente este padrão, e revele risco elevado de complicações, a primeira abordagem a seguir à monitorização seria o tratamento com propanolol, seguido de corticosteróides e terapia com laser, no caso do hemangioma.

Para os linfangiomas que apresentem risco elevado de complicações a primeira abordagem terapêutica passa pela escleroterapia devido ao risco reduzido de lesar estruturas nervosas e vasculares, (este facto é importante para este caso uma vez que a lesão encontra-se na glândula parótida que é atravessada pela artéria e o nervo facial) e o laser como tratamento de segunda linha. O tratamento cirúrgico para ambos os casos seria reservado para lesões mais graves.

Quanto à oclusão e ao desvio do padrão da mesma, a literatura defende que o tratamento ortopédico, quando iniciado antes do pico de crescimento, apresenta vantagens significativas, reduzindo o risco de intervenções mais complicadas no futuro. No caso em estudo, e tendo em conta a idade da paciente, o tratamento ortopédico parece ser o mais

indicado, de modo a minimizar o impacto funcional, estético e social que podem surgir em virtude da má oclusão que a mesma apresenta.

É certo que abordagens futuras serão necessárias, e serão determinadas pelo crescimento e as modificações funcionais e estruturais de todo complexo craniofacial

Assim, olhando para os dados da tabela acima em contra-pronto com o caso clínico e todas as características que o mesmo apresentou desde o seu aparecimento até à presente data, podemos concluir pela hipótese de:

1. Estarmos perante uma neoplasia vascular benigna, mais concretamente um hemangioma;
2. Atendendo ao facto de o envolvimento ósseo ou a probabilidade de os hemangiomas infantis levarem ao aparecimento de alterações ósseas ser consideravelmente baixa, provavelmente a lesão/síndrome de classe III que paciente apresenta é independente do hemangioma, validando assim a hipótese alternativa (H0): A lesão vascular não deu origem a má oclusão.

## 6. Conclusão

Feito o percurso deste estudo, podemos concluir que o complexo craniofacial é influenciado por vários fatores intrínsecos e extrínsecos, por exemplo os fatores genéticos e os fatores ambientais.

Os referidos fatores têm impacto ao nível do crescimento e do desenvolvimento do complexo craniofacial, constituindo estes processos constantes de adaptação funcional e estrutural de modo a serem atingidas proporções favoráveis e harmoniosas.

Porém, em frequentes casos estas proporções não são atingidas, resultando em distúrbios esqueléticos, funcionais e estéticos, tais como a má oclusão. A má oclusão de classe III é bastante heterogênea nas suas características e resulta da interação de vários fatores, cuja a dinâmica em muitos aspectos permanece pouco clara.

Tal fenómeno varia consideravelmente entre raças, idades e localizações geográficas. Compreender a dinâmica interativa dos fatores etiológicos, ambientais e genéticos revela-se um dos desafios actuais da ortodontia, uma vez que tal compreensão permitirá efectuar uma avaliação qualitativa e quantitativa de tais fatores, adotar medidas preventivas e modificar as medidas terapêuticas.

As anomalias vasculares afectam predominantemente a região da cabeça e do pescoço, com predileção pela face média e cavidade oral, parótida e submandibular e a região cervical. São lesões que causam grandes preocupações e de difícil diagnóstico devido as semelhanças que apresentam, o que exige que sejam sempre corretamente diagnosticadas e tratadas.

Idealmente, a abordagem do fenómeno deve ser multidisciplinar, uma vez que se trata de lesões que por norma afectam os órgãos adjacentes, aumentando o leque de complicações. Apesar de o envolvimento ósseo das anomalias vasculares ser raro, em alguns casos podem ser observadas alterações ósseas que resultam em modificações da forma e tamanho dos ossos.

Os hemangiomas são tumores bastante comuns na infância e raramente levam a alterações ósseas. Tendo em conta o padrão de crescimento da lesão apresentada, a probabilidade de o desvio da oclusão ser uma consequência da mesma é bastante baixa, porém, não sendo nula. Contudo, seriam necessários mais estudos com amostras significativas que permitissem fazer uma análise mais abrangente.

As malformações vasculares, apesar de serem igualmente raras, apresentam um maior risco de envolvimento ósseo quando comparadas com os tumores vasculares. As malformações podem envolver direta ou indiretamente o esqueleto craniofacial e causar complicações ao nível da oclusão, fala, deglutição e das vias aéreas, tendo também um considerável impacto psicossocial.



## 7. Bibliografia

- Aldridge, E., Cunningham, L. L., Gal, T. J., Yepes, J. F., & Abadi, B. J. (2012). Intraosseous venous malformation of the mandible: a review on interdisciplinary differences in diagnostic nomenclature for vascular anomalies in bone and report of a case, *Journal of oral and Maxillofacial Surgery*, 70(2), 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.013>
- Al-Jewair, T., Stellrecht, E., Lewandowski, L., & Chakaki, R. (2018). American Association of Orthodontists Foundation - Craniofacial growth legacy collection in the orthodontic literature - use and trends: a systematic review, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(1), 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.07.015>
- Almeida, R. R. D., Almeida Pedrin, R. R., Almeida, M. R. D., Garib, D. G., Almeida, P. C. M. R. D., & Pinzan, A. (2000). Etiologia das más oclusões: causas hereditárias e congênitas, adquiridas gerais, locais e proximais (hábitos bucais), *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia acial*, 5(6), 107-29;
- Al-Mozani, S. (2011), Treatment of Class III malocclusions using temporary anchorage devices (TADs) the Alt RAMEC protocol and inermaxillary Class III elastics in the growing patient, *Sydney: University of Sydney, Faculty o Dentistry*. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/256244464>
- André, S. P. (2014), Estudo da correlação entre a maturação esquelética das vértebras cervicais e a idade cronológica de pacientes em fase de crescimento, Monte da Caparica: *Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz*.
- Boye, E., Jinnin, M., & Olsen, B. R. (2009). Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise, *Journal of Craniofacial Surgery*, 20, 678-684. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181bfd1cf
- Brás, S., Mendes-Bastos, P., & Amaro, C. (2017). Rapidly involuting congenital hemangioma, *Anais brasileiros de dermatologia*, 92(6), 861-863. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175608>
- Carlson, D. S. (2015). Evolving concepts of heredity and genetics in orthodontics, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(6), 922-938.
- Chaturvedi, S., Kamath, P., & Prasad, R. (2011). Class III malocclusion. Role of nature and nurture, *Virtual Journal of Orthodontics*, 9(1). doi: 100963616 OCoLC: 40578647
- Chen, Y. J., Yao, C. C., Chang, Z. C., Lai, H. H., Lu, S. C., & Kok, S. H. (2016). A new classification of mandibular asymmetry and evaluation of surgical-orthodontic treatment outcomes in Class III malocclusion, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(6), 676-683. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.03.011>

- Cho, H. J., & Nguyen, T. (2008). A classification system of mandibular prognathism, *Oral Surgery*, 1(3), 125-134. <https://doi.org/10.1111/j.1752-248X.2008.00032.x>
- Colbert, S. D., Seager, L., Haider, F., Evans, B. T., Anand, R., & Brennan, P. A. (2013). Lymphatic malformations of the head and neck - current concepts in management, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(2), 98-102. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.128689>
- Colletti, G., Valassina, D., Bertossi, D., Melchiorre, F., Vercellio, G., & Brusati, R. (2014). Contemporary management of vascular malformations, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(3), 510-528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.08.008>
- Cox, J. A., Bartlett, E., & Lee, E. I. (2014, May). Vascular malformations: a review. In *Seminars in plastic surgery* (Vol. 28, No. 2, p. 58). Thieme Medical Publishers. doi: 10.21037/cdt.2016.11.10
- Cruz, R. M., & Oliveira, S. F. D. (2007). Análise genética de problemas craniofaciais: revisão da literatura e diretrizes para investigações clínico-laboratoriais (parte 1). *Rev Dental Press Ortodontia Ortopedia Facial*, 12(5), 133-40.
- Daramola, O. O., Chun, R. H., Nash, J. J., Drolet, B. A., North, P. E., Jensen, J. N., & Kerschner, J. E. (2011). Surgical treatment of infantile hemangioma in a multidisciplinary vascular anomalies clinic. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 75(10), 1271-1274. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.07.007>
- Darrow, D. H., Greene, A. K., Mancini, A. J., & Nopper, A. J. (2015). Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics*, peds-2015. doi: 10.1542/peds.2015-2485
- De Clerck, H. J., & Proffit, W. R. (2015). Growth modification of the face: A current perspective with emphasis on Class III treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(1), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.04.017>
- De Clerck, H., Cevdanes, L., & Baccetti, T. (2010). Dentofacial effects of bone-anchored maxillary protraction: a controlled study of consecutively treated Class III patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 138(5), 577-581. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.10.037>
- Delgado, L., Verma, A., & Super, S. (2018). Orthognathic Considerations of Vascular Malformations. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(1), 225-235. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.016
- DiBiase, A., Dyer, F., Littlewood, S., Mattick, R., Nute, S., Doherty, B., & Worthington, H. Is early class III protraction facemask treatment effective? A multicentre, randomized, controlled trial: IS-month follow-up. *journal of Orthodontics Volume 43, 2016*. <https://doi.org/10.1179/14653121043056>

- Drolet, B. A., Frommelt, P. C., Chamlin, S. L., Haggstrom, A., Bauman, N. M., Chiu, Y. E., & MacLellan-Tobert, S. (2013). Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*, *131*(1), 128-140. doi: 10.1542/peds.2012-1691
- Drolet, B. A., Pope, E., Juern, A. M., Sato, T., Howell, B., Puttgen, K. B., & Siegel, D. (2012). Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas. *The Journal of pediatrics*, *160*(6), 1021-1026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2018.02.004>
- Eliot, C. A., & Castle, J. T. (2010). Intraosseous hemangioma of the anterior mandible. *Head and neck pathology*, *4*(2), 123-125. doi: 10.1007/s12105-010-0170-x
- Esteve-Altava, B., & Rasskin-Gutman, D. (2014). Beyond the functional matrix hypothesis: a network null model of human skull growth for the formation of bone articulations. *Journal of anatomy*, *225*(3), 306-316. doi: 10.1111/joa.12212
- Flors, L., Leiva-Salinas, C., Maged, I. M., Norton, P. T., Matsumoto, A. H., Angle, J. F., ... & Housseini, A. M. (2011). MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics*, *31*(5), 1321-1340. <https://doi.org/10.1148/rg.315105213>
- Foley, L. S., & Kulungowski, A. M. (2015). Vascular Anomalies in Pediatrics. *Advances in pediatrics*, *62*(1), 227-255. doi: 10.1016/j.yapd.2015.04.009
- Garzon, M. C., Epstein, L. G., Heyer, G. L., Frommelt, P. C., Orbach, D. B., Baylis, A. L., & Hess, C. P. (2016). PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *The Journal of pediatrics*, *178*, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.054>
- Ghizoni, E., Denadai, R., Raposo-Amaral, C. A., Joaquim, A. F., Tedeschi, H., & Raposo-Amaral, C. E. (2016). Diagnóstico das deformidades cranianas sinostóticas e não sinostóticas em bebês: uma revisão para pediatras. *Revista Paulista de Pediatria*, *34*(4), 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2016.01.004>
- Giachetti, A., Sojo, M. M., & García-Mónaco, R. (2013). Hemangiomas infantiles. *Archivos argentinos de pediatría*, *111*(6), 0-0. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.537>
- Giacon, V.V (2012). Crescimento da maxila e mandíbula. *Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic*, 2-23. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/47599681/crescimento-osseo---maxila-e-mandibula/4>
- Glade, R. S., Richter, G. T., James, C. A., Suen, J. Y., & Buckmiller, L. M. (2010). Diagnosis and management of pediatric cervicofacial venous malformations: retrospective review from a vascular anomalies center. *The Laryngoscope*, *120*(2), 229-235. <https://doi.org/10.1002/lary.20715>

- Gogakos, A. I., Bassett, J. D., & Williams, G. R. (2010). Thyroid and bone. *Archives of biochemistry and biophysics*, 503(1), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.021>
- Gomez-Acevedo, H., Dornhoffer, J. R., Stone, A., Dai, Y., & Richter, G. T. (2018). Gene Expression Differences in Pediatric Lymphatic Malformations: Size Really Matters. *Lymphatic research and biology*, 16(4), 347-352. <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0064>
- Goss, J. A., & Greene, A. K. (2018). Congenital Vascular Tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(1), 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.008>
- Haggstrom, A. N., Skillman, S., Garzon, M. C., Drolet, B. A., Holland, K., Matt, B., & Frieden, I. J. (2011). Clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway hemangiomas. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 137(7), 680-687. doi:10.1001/archoto.2011.113
- Hardy, D. K., Cubas, Y. P., & Orellana, M. F. (2012). Prevalence of angle class III malocclusion: A systematic review and meta-analysis. *Open Journal of Epidemiology*, 2(04), 75. doi: 10.4236/ojepi.2012.24012
- Hartsfield Jr, J. K., Morford, L. A., & Otero, L. M. (2012). Genetic factors affecting facial growth. In *Orthodontics-Basic Aspects and Clinical Considerations*. InTech. doi: 10.5772/33804
- He, S., Gao, J., Wamalwa, P., Wang, Y., Zou, S., & Chen, S. (2013). Camouflage treatment of skeletal Class III malocclusion with multiloop edgewise arch wire and modified Class III elastics by maxillary mini-implant anchorage. *The Angle Orthodontist*, 83(4), 630-640. <https://doi.org/10.2319/091312-730.1>
- Hochman, M. (2018). The Role of Surgery in the Management of Infantile Hemangiomas: What is the Best Timing? *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(1), 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.010>
- Jackson, G. W., & Kravitz, N. D. (2014). Expansion/Facemask Treatment of an Adult Class III Malocclusion. *Case reports in dentistry*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/270257>
- Kapoor, P., & Kharbanda, O. P. (2011). Correction of skeletal Class III in a growing male patient by reverse pull facemask. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 29(3), 273. doi: 10.4103/0970-4388.85841
- Kwak, R., Portnof, J. E., Berke, D. M., Lipari, B., & Waner, M. (2011). Analysis of skeletal mandibular abnormalities associated with cervicofacial lymphatic malformations. *The Laryngoscope*, 121(1), 91-101. <https://doi.org/10.1002/lary.21161>

- Kyrkanides, S., Moore, T., Jen-nie, H. M., & Tallents, R. H. (2011). Melvin Moss' function matrix theory—Revisited. *orthodontic waves*, 70(1), 1-7. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330180406>
- Laranjo, S., Costa, G., Paramés, F., Freitas, I., Martins, J. D., Trigo, C., & Pinto, F. F. (2014). The role of propranolol in the treatment of infantile hemangioma. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 33(5), 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.10.018>
- Lee, J. W., Chung, H. Y., Cerrati, E. W., & Waner, M. (2015). The natural history of soft tissue hypertrophy, bony hypertrophy, and nodule formation in patients with untreated head and neck capillary malformations. *Dermatologic Surgery*, 41(11), 1241-1245. · doi: 10.1097/DSS.0000000000000525
- Legiehn, G. M., & Heran, M. K. (2008). Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management. *Radiologic clinics of North America*, 46(3), 545-597. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.02.008>
- Lenza, M. A., Carvalho, A. A. D., Lenza, E. B., Lenza, M. G., Torres, H. M. D., & Souza, J. B. D. (2015). Radiographic evaluation of orthodontic treatment by means of four different cephalometric superimposition methods. *Dental press journal of orthodontics*, 20(3), 29-36. <http://dx.doi.org/10.1590/2176-9451.20.3.029-036.oar>
- Li, C., Cai, Y., Chen, S., & Chen, F. (2016). Classification and characterization of class III malocclusion in Chinese individuals. *Head & face medicine*, 12(1), 31. doi:10.1186/s13005-016-0127-8
- Litsas, G. (2015). Growth hormone and craniofacial tissues. An update. *The open dentistry journal*, 9, 1. doi: 10.2174/1874210601509010001
- Maguiness, S. M., & Frieden, I. J. (2010, June). Current management of infantile hemangiomas. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 29, No. 2, pp. 106-114). Frontline Medical Communications. doi: 10.1016/j.sder.2010.03.009
- Mandall, N., DiBiase, A., Littlewood, S., Nute, S., Stivaros, N., McDowall, R., & Mattick, R. (2010). Is early class III protraction facemask treatment effective? A multicentre, randomized, controlled trial: 15-month follow-up. *Journal of orthodontics*, 37(3), 149-161. <https://doi.org/10.1179/14653121043056>
- Martínez, A. V., Sánchez, L. C., Martínez, A. E., Cubells, J. E., Bosch, I. F., de Miquel, V. A., & Martínez, V. O. (2015, September). Angiomas en penacho en la infancia. Serie de 9 casos y revisión de la literatura. In *Anales de Pediatría* (Vol. 83, No. 3, pp. 201-208). Elsevier Doyma. Disponível em: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2004/bc043e.pdf>
- Martins, A. A., Abreu, M., Noites, P., & Teixeira, M. (2017). Hemangioma congénito rapidamente involutivo: um diagnóstico infrequente. *Nascer e Crescer*, 26(4), 243-246. Disponível em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S087207542017000400007](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087207542017000400007)

- McNamara, J. A., McClatchey, L. M., & Graber, L. W. (2016). Optimizing Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Treatment Timing and Mixed Dentition Therapy. *Orthodontics-E-Book: Current Principles and Techniques*, 403.
- Meireles, C. (2013). *O papel da ortodontia na correcção de más oclusões classe III com recurso à cirurgia ortognática* (Doctoral dissertation).
- Mendes, R. T. G. (2016). *Avaliação cefalométrica dos tecidos moles periorais em indivíduos de classe II esquelética divisão I* (Doctoral dissertation).
- Metry, D. W., Garzon, M. C., Drolet, B. A., Frommelt, P., Haggstrom, A., Hall, J., & Katowitz, W. (2009). PHACE syndrome: current knowledge, future directions. *Pediatric dermatology*, 26(4), 381-398. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00944.x>
- Mizoguchi, I., Toriya, N., & Nakao, Y. (2013). Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Japanese Dental Science Review*, 49(4), 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.07.004>
- Mousouleas, S., Tsolakis, I., Ferdianakis, E., & Tsolakis, A. I. (2016). The Effect of Chin-cup Therapy in Class III Malocclusion: A Systematic Review. *The open dentistry journal*, 10, 664. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.07.004>
- Nair, S. C. (2018). Vascular Anomalies of the Head and Neck Region. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 17(1), 1-12. doi: 10.1007/s12663-017-1063-2
- Ngan, P., & Moon, W. (2015). Evolution of Class III treatment in orthodontics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(1), 22-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.04.012>
- North, P. E. (2018). Classification and Pathology of Congenital and Perinatal Vascular Anomalies of the Head and Neck. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(1), 1-39. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.020>
- Osio, A., Fraitag, S., Hadj-Rabia, S., Bodemer, C., de Prost, Y., & Hamel-Teillac, D. (2010). Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Archives of dermatology*, 146(7), 758-763. doi:10.1001/archdermatol.2010.135
- Park, M. H., Kim, C. M., Chung, D. Y., & Paeng, J. Y. (2015). Glossectomy in the severe maxillofacial vascular malformation with jaw deformity: a rare case report. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 37(1), 42. doi: 10.1186/s40902-015-0043-z
- Proffit, W. R., Fields, H. W., & Sarver, D. M. (2013). *Contemporary orthodontics* (5 a Edição). Elsevier Health Sciences

- Queisser, A., Boon, L. M., & Vikkula, M. (2018). Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(1), 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.006>
- Rotter, A., Samorano, L. P., Rivitti-Machado, M. C., Oliveira, Z. N. P., & Gontijo, B. (2018). PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(3), 405-411. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187693>
- Sadick, M., Dally, F. J., Schönberg, S. O., Stroszczynski, C., & Wohlgemuth, W. A. (2017, October). Strategies in Interventional Radiology: Formation of an Interdisciplinary Center of Vascular Anomalies—Chances and Challenges for Effective and Efficient Patient Management. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 189, No. 10, pp. 957-966). © Georg Thieme Verlag KG. doi: 10.1055/s-0043-117047
- Sadick, M., Wohlgemuth, W. A., Huelse, R., Lange, B., Henzler, T., Schoenberg, S. O., & Sadick, H. (2017). Interdisciplinary management of head and neck vascular anomalies: clinical presentation, diagnostic findings and minimalinvasive therapies. *European journal of radiology open*, 4, 63-68. doi: 10.1016/j.ejro.2017.05.001
- Scavone-Jr, H., Guimarães-Jr, C. H., Ferreira, R. I., Nahas, A. C., & Vellini-Ferreira, F. (2008). Association between breastfeeding duration and non-nutritive sucking habits. *Community Dent Health*, 25(3), 161-5. doi: 10.1922/CDH\_2091-Scavone05
- Schmidt, E. J., Parsons, T. E., Jamniczky, H. A., Gitelman, J., Trpkov, C., Boughner, J. C., & Hallgrímsson, B. (2010). Micro-computed tomography-based phenotypic approaches in embryology: procedural artifacts on assessments of embryonic craniofacial growth and development. *BMC developmental biology*, 10(1), 18. doi: 10.1186/1471-213X-10-18
- Seront, E., Vikkula, M., & Boon, L. M. (2018). Venous malformations of the head and neck. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(1), 173-184. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.003>
- Siegel, D. H., Tefft, K. A., Kelly, T., Johnson, C., Metry, D., Burrows, P., & Keith, P. (2012). Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke*, 43(6), 1672-1674. <http://doi:10.1161/STROKEAHA.112.650952/-/DC1>
- Silva Filho, T. J. D., Oliveira, D. H. I. P. D., Moura, I. D. S., Medeiros, L. K. D. S., Gonzaga, A. K. G., Brasil, V. L. M., & Queiroz, L. M. G. (2015). Importance of GLUT1 in differential diagnosis of vascular anomalies. *Jornal Vascular Brasileiro*, 14(2), 168-176. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0069>

- Singh, H., Maurya, R., Kapoor, P., & Sharma, P. (2016). Modified Occlusal Settling Appliance in Twin Block Therapy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(9), ZH01. doi: 10.7860/JCDR/2016/20028.8467
- Sjogren, P. P., Arnold, R. W., Skirko, J. R., & Grimmer, J. F. (2017). Anatomic distribution of cervicofacial lymphatic malformations based on lymph node groups. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 97, 72-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.02.030>
- Starkey, E., & Shahidullah, H. (2011). Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Archives of disease in childhood*, 96(9), 890-893. doi:10.1136/ad.2010.208884
- Thomas, M. W., Burkhart, C. N., Vaghani, S. P., Morrell, D. S., & Wagner, A. M. (2012). Failure to thrive in infants with complicated facial hemangiomas. *Pediatric dermatology*, 29(1), 49-52. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01400.x>
- Tseng, Y. C., Cheng, J. H., Chen, M. Y. C., Chen, K. J., & Chen, C. M. (2018). The Changes of Cheek Line (Lateral) and Face Line (Frontal) after Correction of Mandibular Prognathism. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4926528>
- Turley, P. K. (2015). Evolution of esthetic considerations in orthodontics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(3), 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.06.010>
- Valarelli, F. P., Nascimento, F. E. C., Batista, D. M., Freitas, K. M. S., & Cançado, R. H. (2018). Class III camouflage treatment with the Biofunctional technique. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 52(6-7), 351-358. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/326655939>
- Vardas, E., Stavrou, E., Leventis, M., Chatzistamou, I., Iatrou, I., & Alexandridis, C. (2011). Intraosseous mandibular venous malformation. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(6), e44-e47. doi: 10.1097/SCS.0b013e318231e23e
- Wassef, M., Blei, F., Adams, D., Alomari, A., Baselga, E., Berenstein, A., & Lord, D. J. (2015). Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*, peds-2014. doi/10.1542/peds.2015-0688.
- Wiedel, A. P., & Bondemark, L. (2014). Fixed versus removable orthodontic appliances to correct anterior crossbite in the mixed dentition—a randomized controlled trial. *European journal of orthodontics*, 37(2), 123-127. <https://doi.org/10.1093/ejo/cju005>
- Wiegand, S., Zimmermann, A. P., Eivazi, B., Sesterhenn, A. M., & Werner, J. A. (2011). Lymphatic malformations involving the parotid gland. *European Journal of Pediatric Surgery*, 21(04), 242-245. PMID:3382329



- Xu, Y., Zhu, P., Le, L., & Cai, B. (2014). Conservative treatment for a growing patient with a severe, developing skeletal Class III malocclusion and open bite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145(6), 807-816. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.08.020>
- Yamaguchi, K., Lonic, D., Chen, C., & Lo, L. J. (2016). Correction of Facial Deformity in Sturge–Weber Syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 4(8). doi: 10.1097/GOX.0000000000000843
- Yang, X., Li, C., Bai, D., Su, N., Chen, T., Xu, Y., & Han, X. (2014). Treatment effectiveness of Fränkel function regulator on the Class III malocclusion: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(2), 143-154. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.04.017>
- Zere, E., Chaudhari, P. K., Sharan, J., Dhingra, K., & Tiwari, N. (2018). Developing Class III malocclusions: challenges and solutions. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 10, 99. doi: 10.2147/CCIDE.S134303
- Zheng, J. W., Zhang, L., Zhou, Q., Mai, H. M., Wang, Y. A., Fan, X. D., ... & Zhao, Y. F. (2013). A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *International journal of clinical and experimental medicine*, 6(10), 851. PMID: PMC3832322
- Zhou, Q., Zheng, J. W., Mai, H. M., Luo, Q. F., Fan, X. D., Su, L. X., ... & Qin, Z. P. (2011). Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral oncology*, 47(12), 1105-1109. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.001>